

Nefrología Latinoamericana

www.nefrologialatinoamericana.com
ISSN: 2444-9032

Hemodiafiltración de alto volumen, desde el
concepto a la evidencia

Suplemento 1 • 2024



PERMANYER
www.permanyer.com



Advancing high-volume hemodiafiltration: from concept to CONVINCe

Avanzar en la hemodiafiltración de alto volumen: del concepto al CONVINCe

Bernard Canaud

School of Medicine, Montpellier University, and MTX Consulting International, Montpellier, France; Global Medical Office, Fresenius Medical Care Deutschland, Bad Homburg, Germany

Abstract

Conventional kidney replacement therapy (KRT) for end-stage kidney disease (ESKD) is associated with unmet medical needs, limited efficiency, poor patient outcomes, perception, and high costs. Advancements, including synthetic high-flux membranes, better-designed dialyzers, smart hemodialysis machines, and ultrapure dialysis fluid, have improved outcomes, but challenges persist. Online hemodiafiltration allows for tailored convective doses, which can enhance the removal of uremic toxins, particularly those in the middle and large molecular weight range. This approach has been consistently associated with improved intermediary outcomes and potentially better patient outcomes, although the latter remains under debate. Several cohort and interventional studies, including individual patient data meta-analysis, have suggested the superiority of high-volume HDF to high-flux hemodialysis in reducing mortality. The CONVINCe trial, supported by HORIZON 2020, demonstrated a 23% reduction in all-cause mortality with hemodiafiltration, representing a milestone study in the KRT field. While secondary outcomes show promise, further analysis is needed. Overall, hemodiafiltration marks a significant advancement in KRT, with the potential to shift the treatment paradigm in kidney patient care. In this special issue, a comprehensive review retraces the long journey of hemodiafiltration from concept to the achievement of CONVINCe and provides clues for successful implementation.

Keywords: Kidney replacement therapy. Dialysis. Outcomes. Evidence based medicine.

Resumen

La terapia de reemplazo renal convencional (TRR) para la enfermedad renal en etapa terminal (ERET) está asociada con necesidades médicas no cubiertas, eficiencia limitada, malos resultados para los pacientes, percepción negativa y altos costos. Avances, como las membranas sintéticas de alto flujo, dializadores mejor diseñados, máquinas de hemodiálisis inteligentes y fluido de diálisis ultrapuro, han mejorado los resultados, pero persisten desafíos. La hemodiafiltración en línea permite dosis convectivas personalizadas, lo que puede mejorar la eliminación de toxinas urémicas, especialmente aquellas de peso molecular medio y grande. Este enfoque ha estado consistentemente asociado con mejores resultados intermedios y posiblemente mejores resultados para los pacientes, aunque este último sigue siendo objeto de debate. Varios estudios de cohortes e intervencionales, incluido un metanálisis de datos de pacientes individuales, han sugerido la superioridad de la HDF de alto volumen sobre la hemodiálisis de alto flujo en la reducción de la mortalidad. El ensayo CONVINCe, respaldado

Correspondence:

Bernard Canaud
E-mail: canaudbernard@gmail.com

Date of reception: 29-02-2024
Date of acceptance: 11-03-2024
DOI: 10.24875/NEFRO.M24000023

Disponible en internet: 10-06-2024
Nefro Latinoam. 2024;Supl. 1:1-4
www.nefrologialatinoamericana.com

2444-9032/© 2024 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

por HORIZON 2020, demostró una reducción del 23% en la mortalidad por todas las causas con la hemodiafiltración, lo que representa un estudio fundamental en el campo de la TRR. Si bien los resultados secundarios muestran promesa, se necesita un análisis adicional. En general, la hemodiafiltración marca un avance significativo en la TRR, con el potencial de cambiar el paradigma de tratamiento en la atención a pacientes renales. En este número especial, una revisión exhaustiva traza el largo camino de la hemodiafiltración desde el concepto hasta el logro de CONVINCEN y proporciona pistas para una implementación exitosa.

Palabras clave: Terapia renal sustitutiva. Diálisis. Resultados. Medicina basada en la evidencia.

Introduction to the special issue on hemodiafiltration in Latin America

Unlocking the benefits for end-stage kidney disease (ESKD) patients in Latin America through the convince study.

The outcomes associated with traditional kidney replacement therapy (KRT) remain notably suboptimal for patients facing ESKD. The global efficiency of intermittent KRT is limited, associated with still elevated mortality rates, suboptimal patient perception, increased dialysis-related morbidity, and substantial health-care costs.

In light of these challenges, it became evident in the 1980s that a paradigm shift in KRT was imperative to overcome existing limitations. Over recent decades, numerous measures have been implemented to enhance outcomes. These measures include the transition from low-flux to high-flux membranes, the evolution from uncontrolled to controlled ultrafiltration, and the shift from contaminated to ultrapure dialysis fluid^{1,2}.

As part of this progressively advancing approach, online hemodiafiltration has been conceptualized, rigorously assessed, and currently stands as the most advanced therapeutic option for patients with ESKD. By generating substitution fluid online in an unlimited amount, it has become possible to tailor the convective dose to patient needs while maintaining a reasonable cost. Integrating a robust convective clearance component with diffusive clearance in highly permeable filters, hemodiafiltration induces solute fluxes, enhances the elimination of small molecular weight substances, and broadens the clearance of middle to large molecular weight compounds. Moreover, through the utilization of ultrapure dialysis fluid and a high-flux synthetic membrane, hemodiafiltration (HDF) globally improves the hemocompatibility of the system and reduces inflammation. This method significantly bridges the gap between conventional hemodialysis and native kidney function in clearing larger molecular-weight uremic toxins³.

Over the last few decades, a substantial body of evidence has been generated demonstrating that

hemodiafiltration is superior to high-flux hemodialysis based on both biological and clinical effects. In summary, hemodiafiltration enhances the clearance and control of uremic toxins of middle and large-molecular-weight compounds, including beta-2-microglobulin. It also reduces inflammation and oxidative stress markers, facilitates the control of phosphate and bone mineral disorders, anemia, and iron levels, improves nutritional markers, and ultimately enhances patient perception while reducing dialytic morbidity and decreasing intradialytic hypotension and hemodynamic stress induced by dialysis⁴. Beyond its biological and clinical effects, several large clinical studies have demonstrated that hemodiafiltration is associated with better clinical outcomes, particularly in hard clinical endpoints. Both retrospective and prospective cohort studies, including DOPPS, have identified that postdilution hemodiafiltration is linked to a significant gain in life expectancy. Interestingly, DOPPS in 2006 was the first study to emphasize the importance of convective dose, identifying that clinical benefits were associated with a minimum convective dose, as summarized by the total ultrafiltration volume delivered per session⁵.

Interestingly, following the DOPPS findings, there was a growing interest in hemodiafiltration, leading to the initiation of four randomized controlled trials (CONTRAST, TURKISH, ESHOL, and FRENCHY) in Europe to explore the impact of hemodiafiltration on mortality⁶⁻⁹. Among these trials, only one (ESHOL) demonstrated a significant benefit in primary outcomes, fueling ongoing controversies regarding the true advantages of convective-based therapies. Without delving further into the flaws and methodological concerns about these studies, it has been acknowledged that achieving the right convective dosing was crucial for clinical benefits. This hypothesis was later confirmed by the European HDF pooling project, which conducted an individual patient data meta-analysis (IPD-MA) of the four RCTs, involving 2708 patients (1393 HD vs. 1315 HDF). The analysis revealed that postdilution hemodiafiltration could reduce all-cause mortality by

14% and cardiovascular mortality by 23%. Furthermore, examining the effect of convective dose on mortality categorized into tertiles as low (< 19 l/ses), medium (19-23 l/ses), and upper (> 23 l/ses) doses, consistently showed that the upper dose was associated with a risk reduction of 22% and 31% for all-cause and cardiovascular deaths, respectively¹⁰. This IPD-MA identified 23 liters as the threshold convective dose in postdilution mode for a typical European ESKD population, providing the main rationale for initiating the CONVINCe trial. Simultaneously, real-life analyses from three large national registries (REIN, France; ANZA, Australia-New Zealand; and JSDT, Japan) identified that patients receiving hemodiafiltration experienced significantly better outcomes, with an 18.5% reduction in all-cause mortality risk, ranging from 17% to 23%¹¹⁻¹³.

To definitively address the remaining question of whether hemodiafiltration is superior to high-flux hemodialysis, the CONVINCe trial was proposed and designed, leveraging European funding through the innovative HORIZON 2020 project^{14,15}. In alignment with HORIZON 2020 guidance, CONVINCe was structured to investigate whether 23 liters of substitution volume delivered regularly in postdilution mode has a beneficial effect on mortality and patient perception. The primary objective was to explore its impact on mortality, with the secondary objectives focused on assessing cardiovascular effects and patient perception. As reported recently in the NEJM, hemodiafiltration reduced the relative risk of all-cause mortality by 23%, confirming the achievement of the primary outcome and supporting the hypothesis that adequately dosed hemodiafiltration is superior to high-flux hemodialysis, offering a more significant protective effect against mortality¹⁶. Regarding secondary outcomes, an intriguing trend suggested a 19% reduction in cardiovascular events, though not statistically significant, between the hemodiafiltration and hemodialysis groups. In addition, a noteworthy finding indicated a 21% lower rate of COVID-19 death in the hemodiafiltration group compared to the high-flux hemodialysis group. However, it is crucial to interpret these findings cautiously, considering the initial statistical power plan was not designed to explore these elements in depth. Some discrepancies with previous studies, particularly in mortality from cardiac origin, may be attributed to the impact of the COVID-19 outbreak on the CONVINCe study. Most patients who died in the hospital during the COVID-19 pandemic were categorized as COVID-19 positive, possibly leading to misattribution of the cause of death to COVID-19 rather than cardiac origins. While

this hypothesis requires further analysis, it does not cast doubt on the validity of the overall results, as death, in absolute terms, is always of cardiac origin.

In summary, CONVINCe has definitively demonstrated that when adequate convective dosing in hemodiafiltration is administered to ESKD patients, life expectancy is significantly extended. It is, therefore, of utmost importance to leverage the lessons learned from the hemodiafiltration journey and adapt them to Latin American practices, patient profiles, needs, and health-care system constraints.

This special issue on hemodiafiltration is particularly well taken as it comprehensively covers everything that should be known about hemodiafiltration, from basic prerequisites to the implementation of best practices, including convective dosing. In addition, it provides medical evidence supporting both biological and clinical benefits and mechanisms that underpin the action of hemodiafiltration. Each chapter is written by an expert in the field in a very didactic and compelling manner to facilitate reading and clinical implementation in a straightforward way. Readers will find, in this comprehensive review, pieces of information capable of enhancing their knowledge and practice.

In conclusion, high-volume hemodiafiltration, as exemplified by the CONVINCe study, is poised to be a significant milestone in the field of dialysis. While CONVINCe does not signify the conclusion of the KRT journey, it undeniably represents a pivotal paradigm shift in the therapeutic landscape of kidney replacement.

We invite you to enjoy reading this comprehensive review and explore ways to bring the numerous benefits of hemodiafiltration to your patients.

Funding

The author declares that this work has been carried out with his own resources.

Conflicts of interest

The author declares that he has no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article. Furthermore, they have acknowledged and followed the recommendations

as per the SAGER guidelines, depending on the type and nature of the study.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

Use of artificial intelligence for generating text. The authors declare that they have not used any type of generative artificial intelligence for the writing of this manuscript nor for the creation of images, graphics, tables, or their corresponding captions.

References

1. Canaud B. The early years of on-line HDF: how did it all start? How did we get here? *Contrib Nephrol.* 2011;175:93-109.
2. Canaud B, Ledebro I. History and current status of online haemodiafiltration. In: Nubé M, Grooteman M, Blankestijn P, editors. *Hemodiafiltration.* Cham: Springer. 2016;1:1-16.
3. Canaud B, Davenport A. The rationale and clinical potential of on-line hemodiafiltration as renal replacement therapy. *Semin Dial.* 2022;35:380-4.
4. Canaud B, Blankestijn PJ, Grooteman MP, Davenport A. Why and how high volume hemodiafiltration may reduce cardiovascular mortality in stage 5 chronic kidney disease dialysis patients? A comprehensive literature review on mechanisms involved. *Semin Dial.* 2022;35:117-28.
5. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69:2087-93.
6. Grooteman MP, Van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, Van der Weerd NC, Mazairac AH, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1087-96.
7. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:192-202.
8. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:487-97.
9. Morena M, Jausset A, Chalabi L, Leray-Moragues H, Chenine L, Debure A, et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int.* 2017;91:1495-509.
10. Peters SA, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MP, Kircelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:978-84.
11. See EJ, Hedley J, Agar JW, Hawley CM, Johnson DW, Kelly PJ, et al. Patient survival on haemodiafiltration and haemodialysis: a cohort study using the Australia and New Zealand dialysis and transplant registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:326-38.
12. Mercadal L, Franck JE, Metzger M, Urena Torres P, De Cornelissen F, Edet S, et al. Hemodiafiltration versus hemodialysis and survival in patients with ESRD: the French renal epidemiology and information network (REIN) registry. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:247-55.
13. Kikuchi K, Hamano T, Wada A, Nakai S, Masakane I. Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. *Kidney Int.* 2019;95:929-38.
14. Vernooij RW, Bots ML, Strippoli GF, Canaud B, Cromm K, Woodward M, et al. CONVINCE in the context of existing evidence on haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:1006-13.
15. Blankestijn PJ, Fischer KI, Barth C, Cromm K, Canaud B, Davenport A, et al. Benefits and harms of high-dose haemodiafiltration versus high-flux haemodialysis: the comparison of high-dose haemodiafiltration with high-flux haemodialysis (CONVINCE) trial protocol. *BMJ Open.* 2020;10:e033228.
16. Blankestijn PJ, Vernooij RW, Hockham C, Strippoli GF, Canaud B, Hegbrant J, et al. Effect of hemodiafiltration or hemodialysis on mortality in kidney failure. *N Engl J Med.* 2023;389:700-9.

Hemodiafiltración y otras modalidades de prácticas dialíticas convectivas en pacientes bajo terapia de reemplazo renal crónica

Hemodiafiltration and other modalities of convective dialysis practices in patients under chronic renal replacement therapy

Laura Solá¹ y Ricardo Silvariño^{2*}

¹Centro de Hemodiálisis Crónica, CASMU-IAMPP; ²Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay

Resumen

El transporte de solutos a través de una membrana semipermeable se puede realizar por difusión (diferencia de concentración) o convección (arrastre de soluto junto con agua ultrafiltrada). En la diálisis, la difusión depura predominantemente solutos de bajo peso molecular, mientras que la convección permite la depuración de moléculas de mayor tamaño, como las moléculas de peso molecular intermedio. Existen múltiples técnicas dialíticas convectivas, algunas basadas únicamente en la convección (hemofiltración, ultrafiltración aislada) y otras asociadas a diferentes grados de difusión (hemodiálisis de alto flujo, hemodiafiltración). La hemodiafiltración es una técnica reconocida como tratamiento de reemplazo renal crónico. Tiene diversas modalidades en función de la producción del fluido de reposición, del lugar del circuito en que se realice la misma y del volumen de reposición. Los beneficios de la hemodiafiltración de alto volumen son conocidos, principalmente cuando la reposición del fluido es posdilucional. Ha demostrado ser una técnica eficiente para eliminar moléculas de peso molecular intermedio, con implicancias clínicas en lo que refiere a morbilidad cardiovascular y sobrevida, entre otras.

Palabras clave: Hemodiálisis. Hemodiafiltración. Hemofiltración. Técnicas convectivas.

Abstract

Solute transport across a semipermeable membrane can be performed by diffusion (concentration difference) or convection (solute entrainment along with ultrafiltrated water). In dialysis, diffusion predominantly scavenges low molecular weight solutes, whereas convection allows for the scavenging of larger molecules, such as intermediate molecular weight molecules. There are many convective dialytic techniques, some based on convection alone (hemofiltration, isolated ultrafiltration) and others associated with different degrees of diffusion (high-flux hemodialysis, hemodiafiltration). Hemodiafiltration is a technique recognized as a chronic renal replacement therapy, with different modalities depending on the production of the replacement fluid, the location of the circuit where it is performed and the replacement volume. The benefits of high volume hemodiafiltration are well known, mainly when the fluid replacement is post-dilution. It has proven to be an efficient technique to remove intermediate molecular weight molecules, with clinical implications in terms of cardiovascular morbidity and survival, among others.

Key words: Hemodialysis. Hemodiafiltration. Hemofiltration. Convective techniques.

*Correspondencia:

Ricardo Silvariño
E-mail: rsilvarino@gmail.com

Fecha de recepción: 29-02-2024
Fecha de aceptación: 11-03-2024
DOI: 10.24875/NEFRO.M24000024

Disponible en internet: 15-04-2024
Nefro Latinoam. 2024;Supl. 1:5-9
www.nefrologialatinoamericana.com

2444-9032/© 2024 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

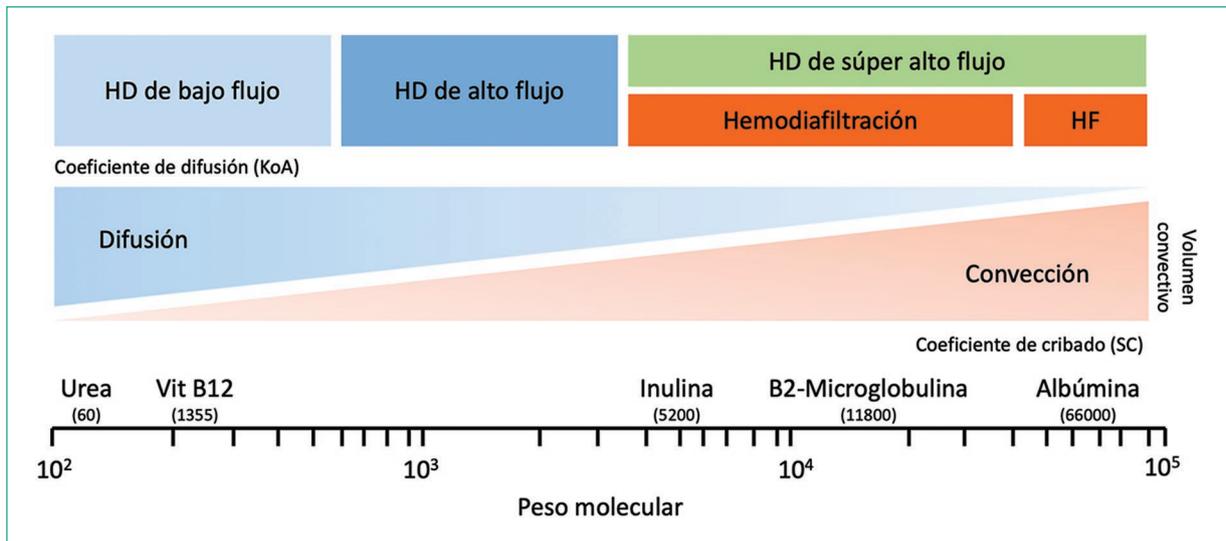


Figura 1. Relación entre técnicas de tratamiento, procesos y pesos moleculares de los solutos (adaptada de Imamovic G, Canaud B, Mehmedović N, Scholz C. Principles of haemodiafiltration. Rationale for improved patient's survival. En: Karkar A, editor. Advances in hemodiafiltration. IntechOpen; 2016. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/50473>).

Las técnicas dialíticas tienen como base fisicoquímica los fenómenos de difusión y convección. La difusión es un fenómeno pasivo, en el cual el movimiento neto de solutos a través de una membrana semipermeable ocurre por diferencia de concentración (gradiente), desde el compartimento de mayor concentración hacia donde esta es menor. La convección, o arrastre, es el transporte de solutos junto con un ultrafiltrado (transporte de solvente a través de una membrana semipermeable) a favor de un gradiente de presión hidrostática (presión transmembrana). El transporte convectivo está determinado por la magnitud del flujo del ultrafiltrado y el coeficiente de cribado¹. Ultrafiltración y convección no son sinónimos; el proceso de ultrafiltración hace referencia al flujo de fluido (solvente) movilizado a través de una membrana, mientras que la convección se refiere al movimiento de solutos que ocurre en el contexto de la ultrafiltración dependiente del tamaño del soluto y del poro de la membrana, entre otros factores². Cuando se compara el transporte difusivo con el convectivo, este último permite eliminar solutos de mayor peso molecular (como las moléculas medias) y con una tasa de remoción más alta, frente a la depuración de pequeñas moléculas (como la urea) en el transporte difusivo. La convección tiene una larga historia, pero el reporte de la técnica con dializador basado en difusión de tambor por Willem Kolff (1944) determinó un avance en el estudio del

transporte convectivo como método de depuración. La aplicación de técnicas convectivas en pacientes críticos fue determinante para el desarrollo de membranas de alto flujo y la posterior penetrancia de las técnicas convectivas en pacientes crónicos². El avance desde técnicas puramente difusivas a técnicas combinadas o mayormente convectivas ha permitido lograr la remoción de solutos de mayor peso molecular (Fig. 1). Describiremos brevemente las técnicas convectivas de mayor uso, pues existen múltiples técnicas convectivas utilizadas en la práctica clínica (Fig. 2).

La hemodiálisis de alto flujo logra eliminar solutos de bajo peso molecular mayoritariamente por difusión (similar a la hemodiálisis convencional). Sin embargo, la incorporación de dializadores de alto flujo permite algún grado de aclaramiento convectivo de solutos que complementa el transporte difusivo. Este fenómeno ocurre a consecuencia de una caída de presión en el compartimento sanguíneo a lo largo de la superficie axial del dializador, producto de la variación de la presión neta transmembrana. En el extremo distal del filtro se genera una «presión transmembrana reversa», resultando en ultrafiltración desde el dializado hacia la sangre (retrofiltración). Se establece entonces un circuito de «filtración interna» en el que el ultrafiltrado fluye desde la sangre al baño de diálisis en la porción proximal de la fibra, y desde el baño de diálisis hacia la sangre en el sector distal, con lo que se logran flujos de

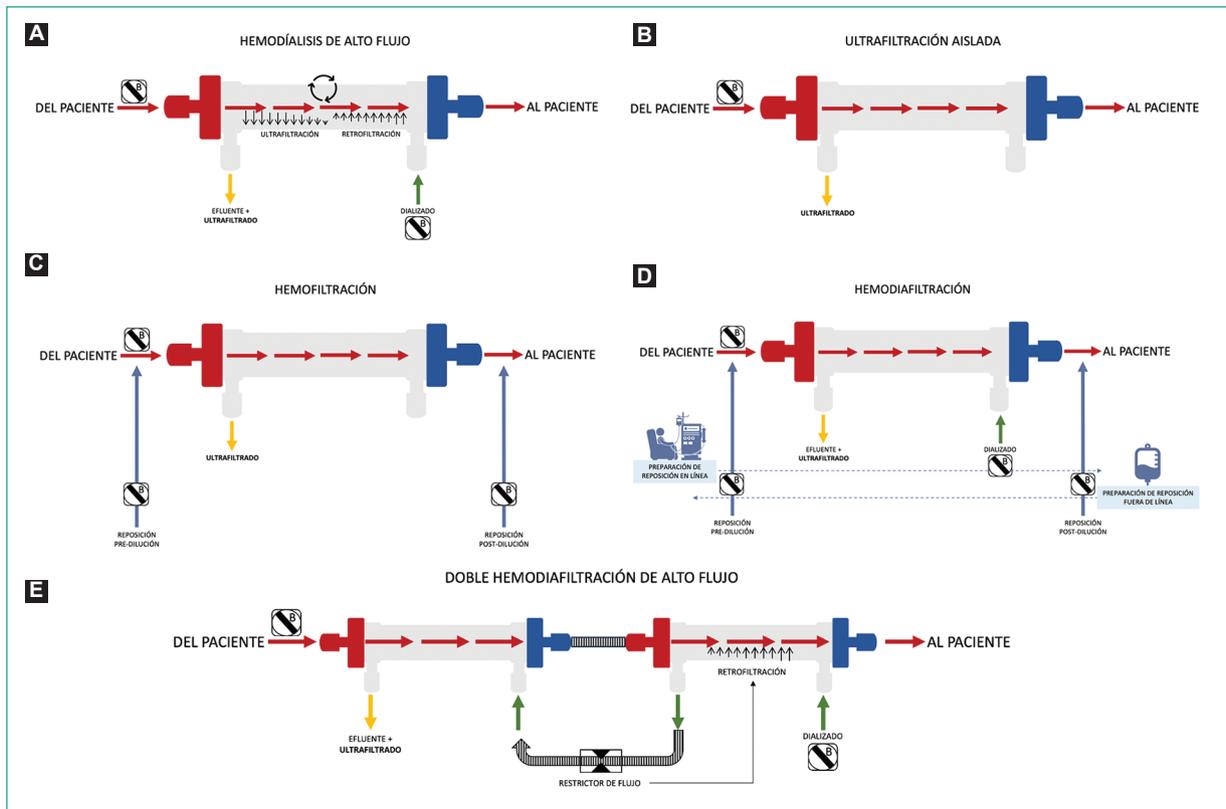


Figura 2. Esquemas de diferentes técnicas convectivas. **A:** hemodiálisis de alto flujo. **B:** ultrafiltración aislada. **C:** hemofiltración. **D:** hemodiafiltración. **E:** doble hemodiafiltración de alto flujo. Las bombas propulsoras están identificadas con la letra B (*esquemas realizados por los autores*).

ultrafiltrado más alto (con transporte convectivo asociado) y un mecanismo de reposición intrínseca aportada por la retrofiltración³. Desde esta perspectiva, esta técnica puede ser considerada como una hemodiafiltración de «bajo flujo», debido a que en una sesión de 4 horas puede alcanzar 4-8 litros de retrofiltración².

La hemodiálisis expandida con dializadores de corte medio se basa en los mismos aspectos técnicos que la hemodiálisis de alto flujo, incorporando dializadores con capacidad de eliminar moléculas con pesos moleculares de 15 a 60 kDa sin una pérdida excesiva de albúmina. Estos dializadores generan una remoción eficaz sin necesidad de lograr grandes volúmenes convectivos⁴.

La ultrafiltración aislada elimina fluidos utilizando una membrana semipermeable, generando así un aclaramiento convectivo. A diferencia de la hemofiltración, en esta modalidad no se realiza reposición de fluidos al paciente, lo que limita el volumen de ultrafiltrado posible. Es una técnica ventajosa en escenarios de hipervolemia clínica, como puede ser la insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento médico⁵.

La hemofiltración utiliza exclusivamente la ultrafiltración y la convección asociada para lograr el aclaramiento de solutos. Para ello, requiere el uso de membranas de alta permeabilidad. El volumen de ultrafiltrado necesario para lograr el aclaramiento convectivo es repuesto al paciente mediante la infusión de un fluido ultrapuro (estéril totalmente o en parte el volumen de ultrafiltrado). Esta reposición puede hacerse previo al filtro de diálisis o después del mismo, siendo más eficiente esta última opción en términos de aclaramiento de solutos².

La hemodiafiltración combina el proceso de hemodiálisis (aclaramiento difusivo) con la hemofiltración (aclaramiento convectivo). Es una modalidad que requiere el uso de membranas de alto flujo y en la que se utilizan altos volúmenes de ultrafiltración. El volumen de ultrafiltrado supera ampliamente el volumen requerido para llevar al paciente a su peso seco, por lo que es necesario el reemplazo intravenoso de fluido ultrapuro (al igual que en la hemofiltración). El fluido puede reponerse al circuito sanguíneo antes del filtro de diálisis

Tabla 1. Ventajas y desventajas de las modalidades de hemodiafiltración posdilucional y predilucional

	Pros	Contras
Hemodiafiltración posdilucional	Beneficio en sobrevida	Se requieren altos volúmenes convectivos (> 23 litros) para lograr mejoría significativa
	Mayor estabilidad cardiovascular	Riesgo de coagulación del circuito
	Mayor remoción de toxinas urémicas de tamaño mediano, como beta-2 microglobulina	Requiere alta calidad del líquido de reposición (líquido estéril y apirógeno)
	Mejora el estado inflamatorio	No amigable con la ecología
Hemodiafiltración predilucional	Efectos positivos en sobrevida, pero se requieren más estudios	Se requieren altos volúmenes de sustitución (> 40 litros por sesión)
	Reducción del riesgo de coagulación del circuito	No amigable con la ecología
	Se requiere flujo sanguíneo menor	Requiere alta calidad del líquido de reposición (líquido estéril y apirógeno)

(reposición predilucional) o luego del filtro de diálisis (reposición posdilucional), o se puede combinar la reposición de volumen en ambos sectores (pre- y posdilucional) en porcentajes variables (reposición mixta)². Al igual que ocurre en la hemofiltración, la reposición posdilucional es más eficiente en términos de remoción de solutos⁶ y de resultados clínicos^{7,8}; sin embargo en poblaciones seleccionadas, la reposición predilucional ha mostrado también beneficios clínicos en comparación con otras técnicas dialíticas⁹ (Tabla 1). El líquido de sustitución puede ser producido en tiempo real por la máquina de hemodiálisis mediante la preparación de un líquido estéril y apirógeno a partir de la ultrafiltración del líquido de diálisis ultrapuro mediante filtros incorporados en las máquinas (hemodiafiltración en línea), o puede ser producido y almacenado en bolsas de reposición que se utilizan durante los procedimientos (hemodiafiltración con líquido de sustitución en bolsas estériles).

El grupo EUDIAL definió como hemodiafiltración de alto volumen posdilucional aquellos procedimientos en los que se logra un volumen de convección efectiva equivalente, al menos, al 20% del total del volumen sanguíneo procesado durante el procedimiento¹⁰, pero en los últimos años, a la luz de los trabajos sobre el impacto de la hemodiafiltración en la sobrevida de los pacientes cuando se logran volúmenes convectivos próximos a 23 litros o volúmenes de sustitución cercanos a 21 litros, se acuñó el concepto de hemodiafiltración de alto volumen para resaltar la importancia de lograr una tasa de ultrafiltración que impacte en la mortalidad⁸.

La doble hemodiafiltración de alto flujo es una variante de la hemodiafiltración convencional que no requiere un monitor de hemodiálisis con doble cuerpo de bomba, pudiéndose instrumentar en un equipo de hemodiálisis

convencional. El dispositivo consiste en ubicar dos dializadores de alto flujo en serie vinculados a través de un conector (tando el circuito de sangre como el del dializado), asociando a la línea del dializado un restrictor de flujo. Este dispositivo puede crear un patrón de presión capaz de producir convección en el dializador del lado arterial y sustitución interna (retrofiltración) en el dializador del lado venoso, similar a lo que ocurre en la hemodiafiltración de alto flujo convencional. Algunos estudios identifican que este dispositivo logra resultados similares a los de la hemodiafiltración. Una limitación de esta técnica es la incapacidad de ajustar la velocidad de convección, que es determinada por el diámetro interno del dispositivo de restricción de flujo¹¹.

De todas las modalidades descritas, la hemodiafiltración de alto volumen posdilucional se ha posicionado como una técnica eficiente como terapia de reemplazo renal crónica. Ha tenido un impacto clínico positivo en el control de la hiperfosfatemia, la anemia (minimizando la dosis necesaria de eritropoyetina), los síntomas neurológicos (síndrome de las piernas inquietas, calambres, amiloidosis), la tolerancia dialítica, el estado inflamatorio secundario a la uremia, el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad^{7,8}. En Latinoamérica ha tenido una penetración progresiva^{12,13}, con resultados también favorables, con beneficios clínicos reconocidos y con una relación costo-eficiencia razonable desde el punto de vista sanitario¹⁴; se presenta el desafío de lograr una mayor expansión de la técnica en la región.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Pstras L, Ronco C, Tattersall J. Basic physics of hemodiafiltration. *Semin Dial.* 2022;35:390-404.
2. Reis T, Soranno DE, Clark W, De Rosa S, Forni LG, Lorenzin A, et al. Standardization of nomenclature for the mechanisms and materials utilized for extracorporeal blood purification. *Blood Purif.* 2023 Sep 13:1-14. doi: 10.1159/000533330. Online ahead of print.
3. Lee K, Jeong JH, Mun CH, Lee SR, Yoo KJ, Park YW, et al. Convection-enhanced high-flux hemodialysis. *Artif Organs.* 2007;31:653-8.
4. Ciceri P, Cozzolino M. Expanded haemodialysis as a current strategy to remove uremic toxins. *Toxins (Basel).* 2021;13:1-14.
5. Sgarabotto L, Kazory A, Brendolan A, Di Lullo L, Zanella M, Ronco C. The science of extracorporeal ultrafiltration: introducing a novel miniaturized device. *Cardiorenal Med* 2023;13:46-55.
6. Lecueder S, Baccino C, Brovotto F, San S, Silvariño R. La hemodiafiltración en línea es más eficiente que la hemodiálisis de alto flujo para depurar moléculas de peso molecular medio. *Nefro Latinoam.* 2023; 20:74-81.
7. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, Klassen P, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis : European results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69:2087-93.
8. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24: 487-97.
9. Kikuchi K, Hamano T, Wada A, Nakai S, Masakane I. Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared hemodialysis. *Kidney Int.* 2019;95:929-38.
10. Tattersall JE, Ward RA, Group E, Canaud B, Blankestijn PJ, Bots M, et al. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:542-50.
11. Pisitkun T, Eiam-Ong S, Tiranathanagul K, Sakunsriyinda C, Manotham K, Hanvivatvong O, et al. Convective-controlled double high flux hemodiafiltration: a novel blood purification modality. *Int J Artif Organs.* 2004; 27:195-204.
12. González-Bedat MC, Rosa-Diez G, Correa-Rotter R. Advances in hemodialysis in the last decade in Latin America. *Rev Invest Clin.* 2023; 75:2-10.
13. Silvariño R, Baccino C, Larre Borges P, Guerisoli AL, Miranda V, Búcalo P, et al. Hemodiafiltración en línea como terapia de reemplazo renal crónica. Primera experiencia nacional en el Hospital Universitario. *Rev Med Urug.* 2020;36:95-122.
14. Ramponi F, Ronco C, Mason G, Rettore E, Marcelli D, Martino F, et al. Cost-effectiveness analysis of online hemodiafiltration versus high-flux hemodialysis. *Clin Outcomes Res.* 2016;8:531-40.

Requisitos de implementación para un programa de hemodiafiltración en línea de alto volumen

Implementation requirements for a high volume online hemodiafiltration program

Ivonne C. Julio¹, Diego Rein², Ana Aguilar³ y Guillermo Rosa-Diez⁴

¹Nefra Medical Care, Buenos Aires, Argentina; ²Fresenius Medical Care, Buenos Aires, Argentina; ³Fresenius Medical Care, Lima, Perú;

⁴Servicio de Nefrología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Existen ciertos momentos que se consideran hitos en la historia de un tema a tratar. En el caso de la nefrología, la aparición de las terapias convectivas es uno de estos. Pero al mismo tiempo muchas veces los avances tecnológicos también traen mayores exigencias en aspectos de control de calidad de lo que se está implementando. La buena noticia, es que todo está de alguna manera reglamentado y documentado, y como es el caso de tratamiento de agua, todo puede ser posible simplemente con el seguimiento de las normas ISO 23.500, y acompañadas por un asesoramiento práctico de profesionales con experiencia en la implementación de un programa que asegure un tratamiento de hemodiafiltración de alto volumen de la más alta calidad, utilizando las herramientas e insumos adecuados y los procesos correctos y seguros. Y esta es la propuesta de este documento.

Palabras clave: Terapias convectivas. Control de calidad. Normas ISO 23.500. Hemodiafiltración de alto volumen con sustitución en línea.

Abstract

There are certain moments that are considered milestones in the history of a subject to be treated. In the case of nephrology, the appearance of convective therapies is one of these. But at the same time, many times technological advances also bring greater demands in terms of quality control of what is being implemented. The good news is that everything is somehow regulated and documented, and as in the case of water treatment, everything can be possible simply by following the ISO 23.500 standards, and accompanied by practical advice from professionals with experience in the implementation of a program that ensures a high volume hemodiafiltration treatment of the highest quality, using the right tools and supplies and the correct and safe processes. And this is the proposal of this paper.

Keywords: Convective therapies. Quality control. ISO 23,500 standards. High volume hemodiafiltration with online substitution.

*Correspondencia:

Diego Rein

E-mail: diego.rein@fmc-ag.com

2444-9032/© 2024 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-02-2024

Fecha de aceptación: 11-03-2024

DOI: 10.24875/NEFRO.M24000025

Disponible en internet: 10-06-2024

Nefro Latinoam. 2024;Supl. 1:10-22

www.nefrologialatinoamericana.com

Introducción

Para el desarrollo de la hemodiafiltración de alto volumen (HvHDF) debemos tener en cuenta todos los requerimientos que impactan en el objetivo, desde un acceso vascular que permita adecuados flujos sanguíneos, la tecnología que permita técnicas convectivas con control de ultrafiltración, la generación de líquido de diálisis y de sustitución con los estándares de calidad requeridos, hasta la prescripción que incluye entre otros aspectos el tipo de dializador.

La generación del líquido de sustitución en línea, debido al avance tecnológico que supuso que la máquina de diálisis produzca el líquido de sustitución estéril, ha sido clave en el desarrollo de la terapia con altos volúmenes convectivos y la posibilidad de desarrollo en grandes cantidades de pacientes crónicos. En la actualidad, la máquina de hemodiafiltración convierte el líquido de diálisis que se produce luego de la cámara de mezcla de componentes en un primer paso en ultrapuro y en un segundo paso en estéril y apirógeno. Cada uno de los pasos se realiza en los ultrafiltros (filtros de endotoxinas) para el líquido de diálisis.

Para esto es indispensable contar con la calidad de agua basada en las normas internacionales existentes (Tabla 1).

Requerimientos

Los requerimientos para la realización de hemodiafiltración son:

- Líquido de diálisis ultrapuro.
- Líquido de sustitución estéril y apirógeno.
- Máquina de hemodiálisis con bomba para el líquido de sustitución.
- Dializador de alto flujo.

Equipos de hemodiálisis

La tecnología de equipos de hemodiafiltración ha ido avanzando con los años, mejorando algunas características, como la seguridad del tratamiento y los resultados del tratamiento convectivo.

Los equipos deben tener:

- Producción de líquido de sustitución estéril y apirógeno.
- Una bomba para la infusión del líquido de sustitución.
- Sistema de control volumétrico para mantener el equilibrio de líquidos mientras se intercambian los volúmenes necesarios de ultrafiltrado y líquido de sustitución (Fig. 1).

El control de la ultrafiltración puede realizarse de forma manual, pero existen equipos que proporcionan un sistema automático con análisis continuo de la hemoconcentración, optimizando la fracción de filtración y con ello el volumen convectivo final alcanzado.

Dializador

Se requiere un dializador de alto flujo con un coeficiente de ultrafiltración > 20 ml/h/mmHg y un coeficiente de cribado > 0.6 para beta-2 microglobulina, y una membrana que permita combinar difusión y convección. La geometría del dializador y el diámetro interno de la fibra hueca tienen impacto. Se prefieren dializadores con baja resistencia al flujo sanguíneo interno (diámetro interno de la fibra mayor: > 200 μm) para maximizar la fracción de filtración y disminuir el riesgo de coagulación. No se pueden utilizar dializadores de medio o alto *cut-off* para hemodiafiltración, entre otras cuestiones, por el riesgo de pérdida de albúmina al aplicar convección en dializadores con un tamaño de poro mayor.

Componentes del líquido de diálisis

Son importantes la elección y el uso adecuado de los dos componentes del líquido de diálisis: bicarbonato y solución ácida. Es altamente recomendable el uso de bicarbonato seco [cartucho que se conecta al equipo de hemodiálisis (HD)] esto disminuye enormemente el riesgo de contaminación de esta solución básica y del baño de diálisis. En relación con el concentrado ácido, el foco está puesto en la elección de aquellos que sean producidos según normas de calidad internacionales y estándares de farmacopea, que aseguren la composición correcta de sales, y con la presencia de glucosa.

Calidad del agua de diálisis

En la composición del líquido de diálisis, el elemento mayoritario es el agua para diálisis, la cual representa aproximadamente el 95%, teniendo un altísimo impacto en el líquido y, por lo tanto, en la calidad del tratamiento dialítico del paciente.

El agua para diálisis es un componente crítico por ser el único insumo para diálisis que se produce al momento del tratamiento y en la propia clínica de diálisis, traduciéndose en la responsabilidad de su producción de manera continua y consistente bajo parámetros adecuados establecidos por normativa local o internacional.

Table 1. Parametros quimicos, microbiologicos y sus metodos de cultivo

Análisis químico agua de diálisis	
Contaminante	Concentración máxima (mg/l)
Contaminantes con toxicidad documentada en hemodiálisis (ISO 23500-3:2019)	
Aluminio	0.01
Cloro total	0.1
Cobre	0.1
Fluoruro	0.2
Plomo	0.005
Nitratos [como N]	2
Sulfatos	100
Zinc	0.1
Electrolitos normalmente incluidos en el líquido de diálisis	
Calcio	2 [0,05 mmol/l]
Magnesio	4 [0,15 mmol/l]
Potasio	8 [0,2 mmol/l]
Sodio	70 [3.0 mmol/l]
Otros contaminantes traza	
Antimonio	0.006
Arsénico	0.005
Bario	0.1
Berilio	0.0004
Cadmio	0.001
Cromo	0.014
Mercurio	0.0002
Selenio	0.09
Plata	0.005
Talio	0.002

Frecuencia de control: semestral.

Análisis microbiológico				
Contaminante	Niveles máximos permitidos (ISO 23500-3:2019)			
	Agua de osmosis inversa (diálisis) ¹	Líquido de diálisis estándar ¹	Líquido de diálisis ultrapuro	Líquido de sustitución
Recuento Bacteriano (Cuento total de viables) [UFC/ml]	< 100	< 100 UFC/ml	< 0,1 UFC/ml	estéril
Endotoxinas	< 0,25 UE/ml	< 0,5 UE/ml	< 0,03 UE/ml	no-pirogénico
1. Los niveles de acción son el 50% de los valores máximos permitidos				

Frecuencia de control: mensual.

Medio Cultivo (ISO 23500-3:2019)	Temperatura incubación	Tiempo Incubación
Agar Triptona Glucos (TGEA)	17 a 23°C	7 días
Agar Reasorner N°2 (R2A)	17 a 23°C	7 días
Agar extracto de malta o Sabouraud ¹	17 a 23°C	7 días
Agar Triptona Soja (TSA) ²	35 a 37°C	48 horas

1. Destinado a la cuantificación de levaduras y hongos filamentosos. Actualmente no hay requisitos en este documento para su vigilancia de rutina.
 2. TSA solo ha sido validado para medición de agua para diálisis convencional.

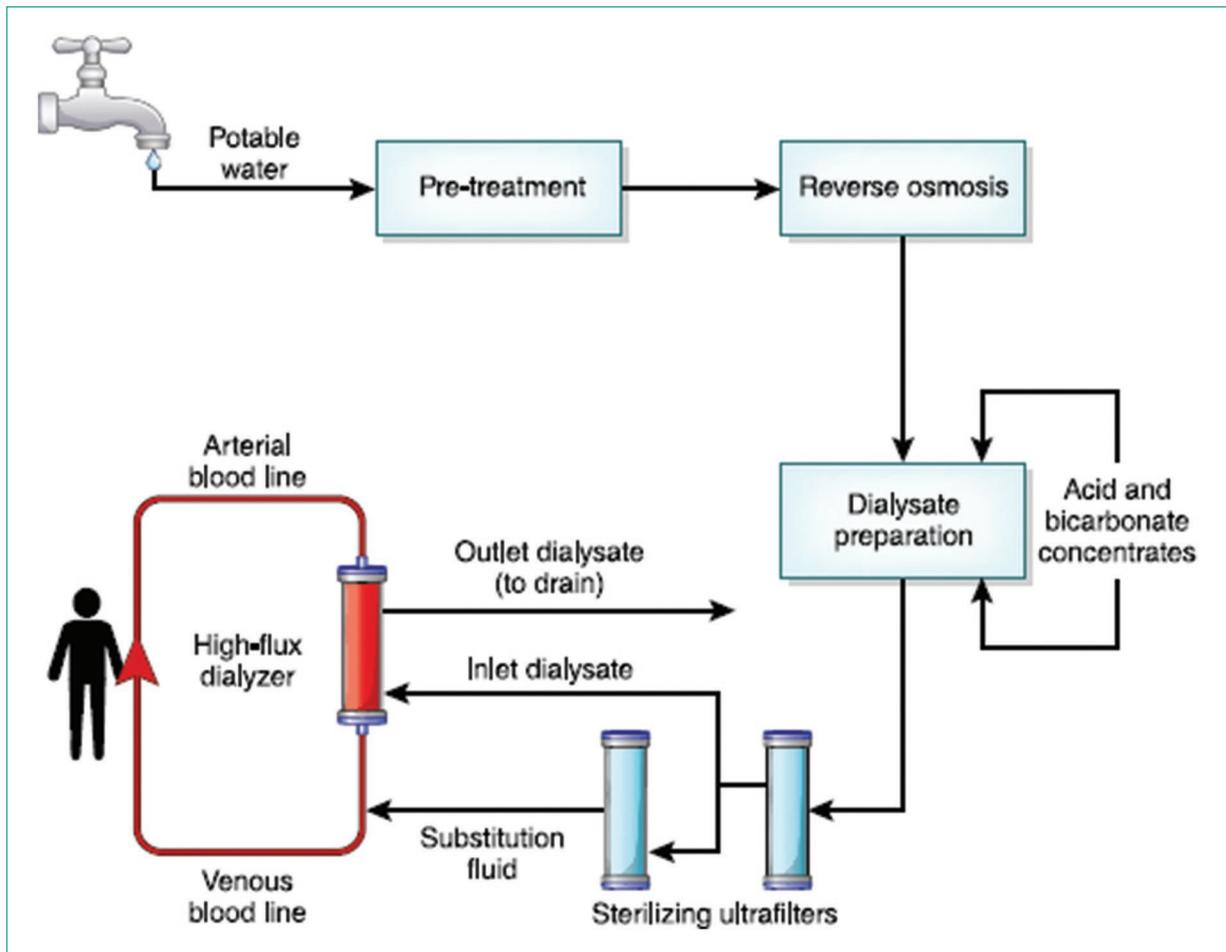


Figura 1. Circuito hidráulico completo de tratamiento de agua y equipo de hemodiafiltración, y circuito de sangre extracorpóreo.

Uno de los primeros pasos para diseñar e instalar el sistema de tratamiento de agua óptimo, y tener bajo control la producción de agua para diálisis, es comenzar desde el análisis y los cuidados del agua de entrada a la clínica, al hospital o al servicio de diálisis.

AGUA DE RED, DE ABASTECIMIENTO O DE SUMINISTRO. PRETRATAMIENTO

Al momento de diseñar un sistema de tratamiento de agua para diálisis no solo es indispensable contar con la capacidad de producción del equipo de ósmosis inversa a requerir (cantidad de máquinas de HD y otros usos), el plano arquitectónico que permitirá dimensionar y ubicar cada componente, etc., sino que también se debe conocer qué tipo de agua de entrada se va a tratar con el sistema de agua para diálisis.

En general, el agua de diferentes regiones presenta diferencias en el contenido de sustancias o «contaminantes», cuya existencia y magnitud dependen de cuál sea su origen y del tipo de tratamiento que la empresa proveedora de agua realice sobre ella (Fig. 2).

En efecto, tanto para instalaciones nuevas (necesario para el diseño del sistema al inicio del proyecto) como para servicios en funcionamiento (con la frecuencia indicada por la legislación local) es necesario realizar un análisis de potabilidad del agua de suministro. Este análisis de potabilidad consta de un estudio fisicoquímico y un análisis microbiológico.

Los aspectos microbiológicos del análisis de potabilidad sirven para monitorear y tener bajo control la contaminación biológica del agua de suministro. Para esto, los niveles de cloro libre al ingreso (y más aún si se cuenta con reserva de agua de red) deben estar siempre por encima de 0,5 ppm¹, y mantener una

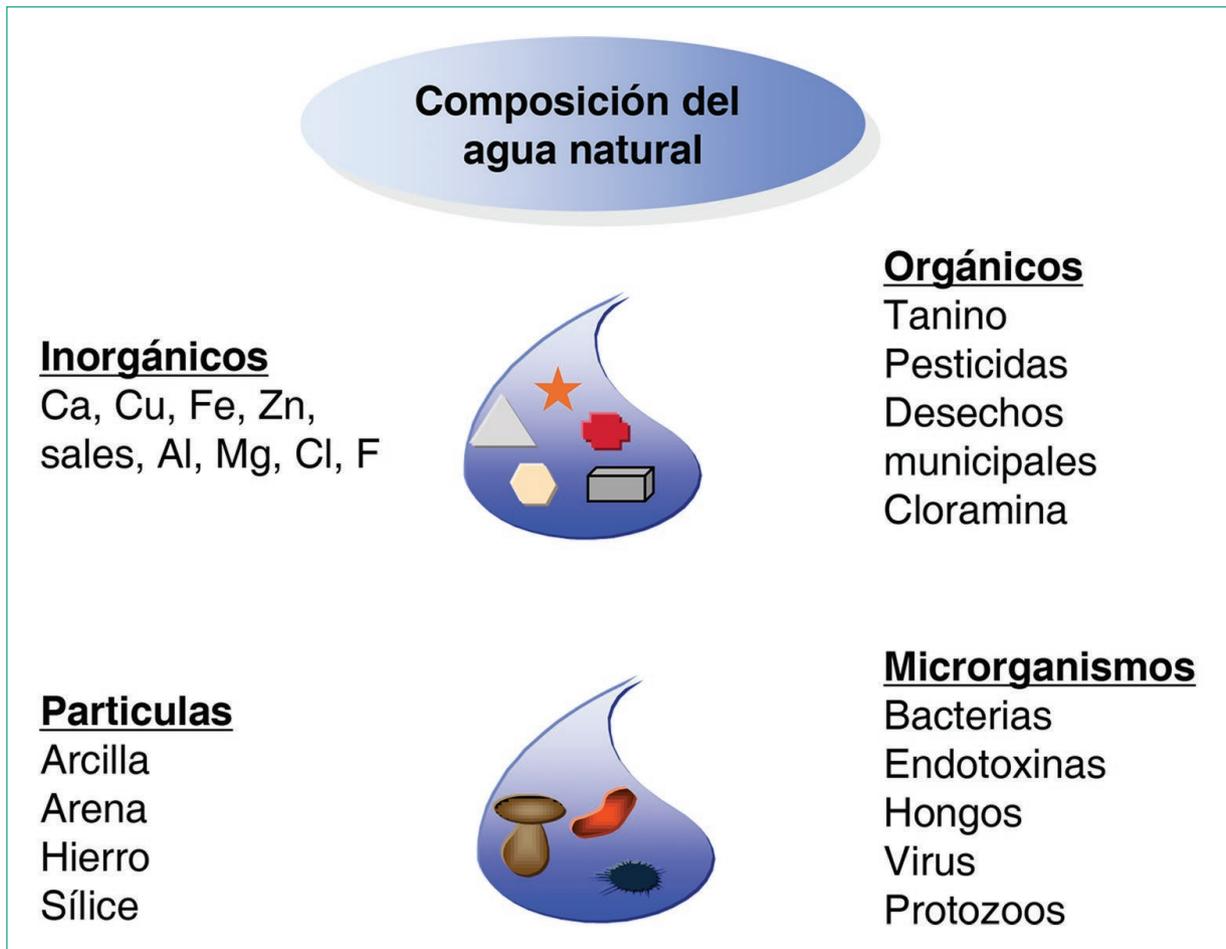


Figura 2. Caracterización en cuatro grandes grupos de los componentes y contaminantes existentes en el agua.

limpieza periódica (proceso que implica vaciado, limpieza, desinfección con hipoclorito de sodio, llenado y control de cloro) del almacenamiento de agua. Aspectos como la superficie de dichos tanques o cisternas y la exposición al sol o a altas temperaturas son muy importantes y se deben tener en cuenta.

En relación con los aspectos químicos y de partículas, estos definen en gran medida el pretratamiento e inclusive el equipo de ósmosis inversa.

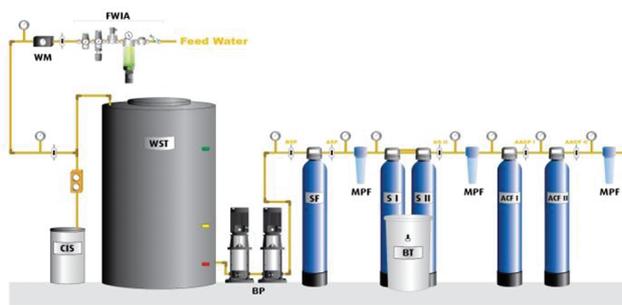
En casos típicos de agua de ríos de llanura se observa en general la presencia de sedimentos o materia suspendida en el agua, los cuales deben ser tratados con sistemas de decantación y floculantes por la empresa de suministro de agua local. Para estos fines, el agregado de aluminio es el proceso más habitual, y esto hace que sea necesaria su cuantificación y evaluación para su correcta eliminación con el equipo de ósmosis inversa.

Además, en los aspectos físicos, la dureza (concentración de calcio y magnesio en el agua) del agua puede ser muy variable de un lugar a otro, observándose mayores índices en tipos de agua de deshielo o de ríos de montaña, y en agua de perforaciones subterráneas, en comparación con aguas cuyo origen, por ejemplo, son los ríos de llanura. Esta variable va a determinar el tamaño y el tipo de ablandador o suavizador (parte constitutiva del pretratamiento). Existen tanto resinas catiónicas para filtro ablandador, las cuales además de calcio y magnesio retienen hierro y manganeso existentes en el agua de abastecimiento, como resinas aniónicas que retienen iones nitrato producto del agregado de fertilizantes en el suelo o de contaminación bacteriana en napas subterráneas. Este último contaminante ha estado creciendo paulatinamente en diversas regiones, tornando al agua en muchos casos no potable (concentración > 50 mg/l)² y haciendo difícil alcanzar los niveles

Table 2. Elementos habituales en agua de suministro, cuyos efectos han sido documentados

Consecuencias clínicas		
Contaminante	Efecto agudo	Efecto crónico
Cloro – Cloramina	Hemolisis	Vomitos, hipotensión, letargo, muerte
	Metahemoglobinemia	
Fluoruros	Nauseas, vomitos	Osteomalacia
	Arritmias, hipocalcemia	Osteoporosis
	Hiperkalemia, acidosis	
Calcio	Síndrome de agua dura: náuseas, hipertensión, dolor de cabeza, pérdida de memoria, confusión	Debilidad
Magnesio	Síndrome de agua dura	Sensación de ardor en la piel
Aluminio	Síntomas neurológicos	Anemia, demencia, función miocárdica anormal
Nitratos - Nitritos	Hemolisis	
	Metahemoglobinemia	

Buenas prácticas en pretratamiento



Tanque de agua cruda:

- Suficiente para un día de funcionamiento
- Niveles de cloro total > 0.5 ppm
- Desinfección y limpieza semestral

Pretratamiento:

- Controles diarios de Dureza < 17 ppm
- Controles de cloro post-carbón en cada turno < 0.1 ppm
- Reemplazo de microfiltros y cargas de carbón de manera frecuente.

Foco en parámetros químicos y prevención microbiológica: asegurar un óptimo funcionamiento del equipo de Osmosis Inversa para la producción de agua debajo de límites máximos permitidos

Figura 3. Tips para el control de agua de ingreso y pretratada.

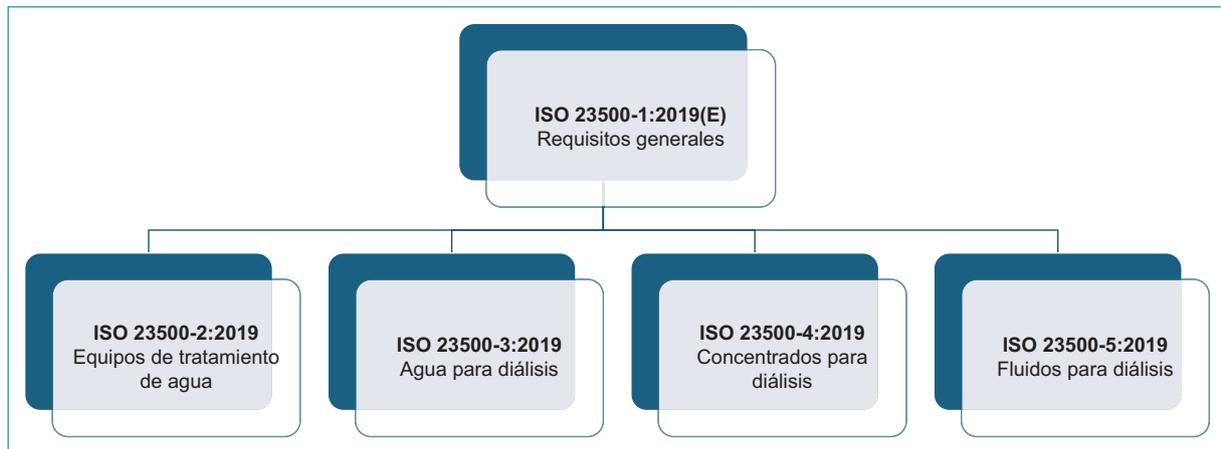


Figura 4. Capítulos de la normativa ISO 23.500-2019.

en agua de ósmosis por debajo de los máximos permitidos según la normativa.

Muchos de estos contaminantes tienen efectos directos en la calidad del tratamiento del paciente renal, y a partir de estos efectos y de las concentraciones que las causan se desarrollaron las bases de las normativas internacionales y locales de agua para diálisis^{3,4} (Tabla 2).

En líneas generales, es necesario conocer los parámetros fisicoquímicos del agua de ingreso para que el pretratamiento esté diseñado, dimensionado y mantenido adecuadamente para cumplir los requisitos técnicos de entrada al equipo de ósmosis inversa (Fig. 3).

AGUA DE ÓSMOSIS. PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN

En la actualidad no cabe duda de que, para obtener agua para diálisis, es necesario un tratamiento del agua a través de ósmosis inversa, con ventajas sobre los sistemas de desionización⁵.

El punto crucial de este apartado es mencionar que se debe contar con un sistema de tratamiento de agua (y en particular el equipo de ósmosis) que produzca consistentemente agua para diálisis. ¿Qué significa esto? El término «consistente» se refiere a que sea un equipo robusto y confiable (tasa de fallos nula o cercana a cero) y que tenga la posibilidad de una redundancia, a los fines de funcionamiento en situaciones de emergencia si algún desperfecto técnico ocurriese. Los equipos de doble etapa de ósmosis, además de mejorar aún más la calidad del agua de diálisis producida, brindan mayor seguridad a los efectos de que funcionan siendo una redundancia absoluta; es decir, que si uno de los pasos se daña técnicamente, el otro puede funcionar de auxilio hasta que se resuelva el inconveniente.

Como última observación, es muy importante seguir las recomendaciones del fabricante del equipo en cuestiones de revisiones técnicas de seguridad y mantenimientos preventivos, a fin de anticiparse a deterioros o desperfectos indeseables.

El término «agua para diálisis» significa que todo sistema debe producir agua según las normativas locales e internacionales; de estas últimas, las normas ISO 23500 son las más extendidas. A partir del año 2019 se unieron a las normas AAMI y produjeron un documento unificado, en el que se detallan todos los requerimientos del equipamiento, los contaminantes máximos permitidos desde el punto de vista químico y bacteriológico en agua para diálisis, concentrados y líquido de diálisis y de sustitución, así como el proceso de validación/revalidación, las actividades de monitoreo y los procesos de mantenimiento y desinfección (Fig. 4).

En el apartado 2 de la norma se hace hincapié en los requisitos y requerimientos de calidad sobre los fabricantes de los equipamientos, y que estos sean destinados específicamente al uso en hemodiálisis, tanto sea para tratar muchos pacientes en un centro de diálisis como con el uso de equipamientos individuales para terapias en casa u hospitalarias agudas. Además, aborda los aspectos de diseño e instalación de los sistemas, los cuales deben seguir lineamientos claros y definidos para el cumplimiento posterior de los niveles que exige la normativa.

Es una tendencia regional y mundial que los equipos de ósmosis inversa para hemodiálisis sean considerados, reconocidos y exigidos como equipamiento médico por parte de las autoridades sanitarias locales, con todo lo que eso involucra, a sabiendas de que, aunque no están en contacto directo con el paciente, son los

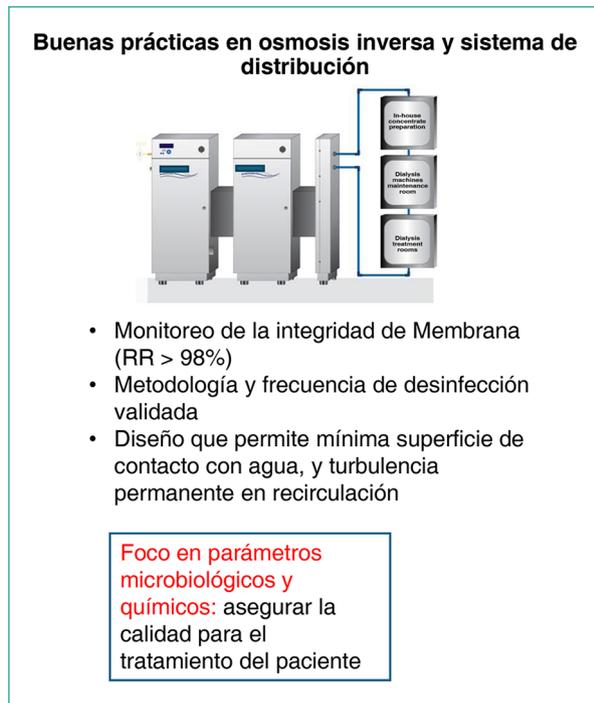


Figura 5. Recomendaciones de buenas practicas sobre el equipo de osmosis y su sistema de distribución.

encargados de producir el componente fundamental del tratamiento. Esto se celebra en gran medida, ya que significa elevar el nivel en virtud de la mejora continua hacia estándares de excelencia.

En el mercado existen diferentes tipos y marcas de equipos de ósmosis inversa, con mayor o menor medida de sofisticación, funcionalidades y automatización (Fig. 5).

A los fines de seguridad en la continuidad de funcionamiento, y más allá de contar con un servicio de mantenimiento que sea continuo y manejado por técnicos entrenados por la marca, el monitoreo automático remoto puede ser una herramienta que permita mejorar la eficiencia del control, el monitoreo y el mantenimiento del sistema.

Es importante también mencionar que debe observarse en la hoja de datos del equipo de ósmosis la no existencia de espacios «muertos» en su diagrama hidráulico, a fines de evitar cualquier proliferación bacteriana y para que las rutinas de limpieza y desinfección sean más eficientes. Esto también debe cumplirse para todo el sistema de distribución a las máquinas de hemodiálisis.

Es imprescindible el uso de materiales aptos para conducción de agua para diálisis, que sean resistentes a desinfectantes y que no agreguen contaminantes,

como lo es el PEX-A (polietileno reticulado de alta densidad), y accesorios de pulido sanitario interno o índice de porosidad ultrabajo con el objeto de minimizar la adhesión de biofilm (comunidad de bacterias que, adhiriéndose a las paredes del sistema de tratamiento de agua, son fuente de abastecimiento de la mayoría de las bacterias circulantes y que desarrollan mecanismos de supervivencia).

DIFERENCIACIÓN DE TIPOS DE FLUIDOS PARA DIÁLISIS. VALORES MÁXIMOS PERMITIDOS

Además de los términos que ya hemos tratado, como son agua de red, agua de suministro o agua cruda, agua pretratada y agua para diálisis, hay que discernir sobre los conceptos o términos siguientes, que dependen de la ubicación dentro de la hidráulica del equipo de diálisis y se rigen con valores máximos diferentes unos de otros:

- Líquido o fluido de diálisis, o dializado estándar: es un líquido acuoso que contiene ya electrolitos, usualmente bicarbonato (como *buffer*), un concentrado ácido de sales y glucosa, cuyo propósito es el intercambio de solutos con la sangre. Aplica a los tratamientos dialíticos con dializadores de bajo flujo o permeabilidad.
- Líquido o fluido de diálisis ultrapuro: es el fluido de diálisis de alta pureza filtrado a través de un filtro retentivo (filtro de endotoxinas), que es usado para diálisis de alto flujo o dializadores de alta permeabilidad, mejorando significativamente los resultados clínicos para el paciente en comparación con la hemodiálisis convencional de bajo flujo.
- Líquido o fluido de sustitución: es el obtenido a partir del líquido de diálisis ultrapuro, que ha pasado por un segundo filtro retentivo (filtro de endotoxinas). Este es apirógeno y estéril, con calidad de soluciones inyectables.

¿Entonces, hay una limitación en realizar diferentes tipos de tratamientos? Si se logra agua para diálisis acorde a ISO 23500-3:2019 con la tecnología y el manejo adecuado, todas las terapias pueden ser posibles. En otras palabras, no hay limitaciones para tratamientos convectivos, mientras se logren las metas de agua para diálisis y un apropiado manejo del ultrafiltro de retención de bacterias y endotoxinas del equipo de HD o HDF (Fig. 6).

Las preguntas que nos hacemos son:

- ¿Cómo debemos hacer para alcanzar estos estándares en cada punto?

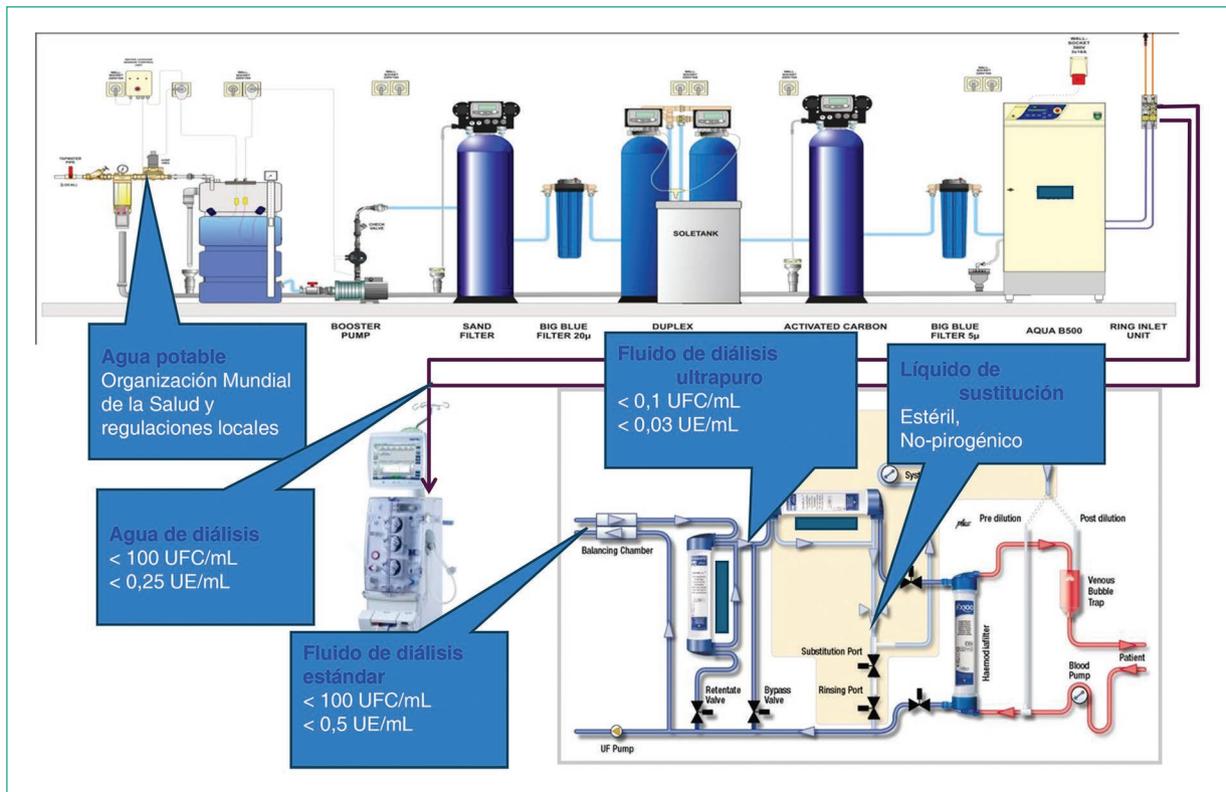


Figura 6. Localización de la terminología empleada en la identificación de muestras y su correlación con los valores máximos permitidos.

– ¿Cuáles son la frecuencia y los puntos de muestreos, y el tipo y los métodos de cultivo?

– ¿Debemos preocuparnos u ocuparnos?

Por supuesto que la última pregunta se responde por sí sola. Es el ocuparse del tratamiento de agua para diálisis y el equipamiento necesario lo que nos va a permitir alcanzar los más altos estándares, y además porque ya conocemos la normativa que debemos seguir.

La primera conclusión es afirmar que si llegamos a obtener agua para diálisis consistentemente (resultados bacteriológicos menores de 100 UFC/ml y resultados de endotoxinas bacterianas menores de 0.25 UE/ml) estaremos en condiciones de obtener fluido de diálisis ultrapuro con el uso del filtro de alta tasa de retención de bacterias y endotoxinas que tiene el equipo de HD, siempre y cuando este haya sido reemplazado en tiempo y forma según las especificaciones del fabricante. Y llegaremos también a obtener líquido de sustitución en línea para HvHDF si tenemos el equipo de hemodiafiltración adecuado con los ultrafiltros en las mismas condiciones antes descritas. Esto está explícitamente detallado en la norma ISO 23500.

Es verdad que, aunque la exigencia no es tan elevada para alcanzar agua para diálisis contando con los avances en la tecnología de agua de hoy en día, hay que considerar que el hecho de que las terapias convectivas en sí tengan un mayor riesgo asociado hace que se deban asegurar y respetar con responsabilidad todas las medidas de control y los análisis de agua correspondientes.

Los métodos de cultivo para determinación de viables totales deben ser los indicados según la norma. Los laboratorios que realizan dichos análisis deben tener la experiencia y los materiales para los medios que se indican. El uso de cualquier otro tipo de método de cultivo dará una interpretación errónea de los resultados y podrá llevar a riesgos incuantificables.

Para las determinaciones de pirógenos en agua, los métodos LAL (lisado de amebocitos de Limulus), y en particular mediante método cinético turbidimétrico, son de los más recomendados por la norma (Tabla 1).

Las muestras deben ser tomadas de forma tal que representen el agua que ingresará al equipo de hemodiálisis o hemodiafiltración (último punto del anillo o retorno de este), y si la norma local lo exige, también

Monitoreo y Análisis de agua	<ul style="list-style-type: none"> • Tener un protocolo de monitoreo diario claro y que se documenten correctamente todos los valores y las acciones sobre el sistema de tratamiento de agua • Trabajar con los métodos de laboratorio validados por la norma ISO 23.500-5 • Respetar la frecuencia de envío de muestras, analizar causa/raíz del desvío cuando se llega al nivel de acción, y actuar en consecuencia 	
Tecnología de Tratamiento de agua	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar equipos de tratamiento de agua que estén concebidos como equipamiento médico y diseñados para hemodiálisis, según norma ISO 23.500-2 alarmas de malfuncionamiento y/o desvío de parámetros de producción, sin la existencia de espacios muertos y con rendimientos de producción mayores a 75%. • Sistemas con redundancia (accionamiento ante emergencia), en lo posible de alimentación directa (sin tanque de permeado), apto para conexión de software remota. • Pretratamiento diseñado "tailor made" en base a condiciones de agua de suministro; y dimensionado para obtener agua pretratada dentro de especificaciones de la Osmosis Inversa. 	
Desinfección	<ul style="list-style-type: none"> • Validar estrategia de desinfección de acuerdo a performance del sistema de tratamiento de agua actual, tomando como consigna que los procesos de desinfección deben ser seguros y de manera preventiva según normativa ISO 23.500-2 • En lo posible, que el equipo de osmosis inversa cuente con procesos de desinfección automatizados con nulo impacto del desinfectante sobre el paciente y con la posibilidad de desinfección integrada al equipo de HD 	
Equipos de Hemodiafiltración	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar siempre y de manera correcta, Ultrafiltros retentivos en los equipos, como ultima barrera antes del dializador del paciente • Utilizar bicarbonato en polvo (cartucho acoplado a equipo) y concentrado ácido glucosado de calidad probada. • Realizar el proceso de desinfección luego de cada tratamiento • Seguir programa de mantenimientos preventivos y control técnico de seguridad de acuerdo a especificaciones del fabricante 	

Figura 7. Resumen de las recomendaciones importantes para la tecnología involucrada en la implementación de hemodiafiltración en línea, y los procesos sobre ella.

tomar muestras de otros puntos del anillo de distribución o de la máquina.

En relación con las determinaciones microbiológicas, se recomienda hacerlas con una frecuencia mensual, o de acuerdo con la normativa local. El análisis químico, al menos, debe ser anual, y recomendable cada 6 meses.

Es muy importante tener un procedimiento de toma de muestras ajustado y que el personal abocado a esa tarea esté debidamente capacitado. Los errores en la manipulación, el almacenamiento, la refrigeración o el transporte de las muestras pueden ser evitables.

Control de la calidad del agua y de los fluidos para diálisis

Uno de los aspectos que más se deben considerar al implementar un programa de hemodiafiltración en un servicio de diálisis es la eficiencia y seguridad en los procesos de desinfección del tratamiento de agua.

El establecimiento de un biofilm puede ser un problema debido a falta de procesos y equipamiento adecuados, que muchas veces solo se puede erradicar con un reemplazo total del equipo de ósmosis inversa y del sistema de distribución de agua tratada.

La estrategia para controlar la proliferación de microorganismos implica un adecuado diseño y operación del sistema, y desinfección regular del sistema completo.

Esto incluye la ósmosis inversa, los caños de distribución, las entradas a las máquinas de diálisis y las propias máquinas de diálisis. Los esquemas de desinfección deberían ser diseñados para prevenir la proliferación microbiana, y no para eliminar microorganismos una vez que han proliferado hasta ser de difícil control.

Los métodos de desinfección químicos aún se utilizan, pero requieren esfuerzo del recurso humano y en la mayoría de los casos son dependientes del operador, por lo que son proclives a errores. Por otro lado, la eliminación del desinfectante del sistema nunca es total, por lo que pequeñas trazas de residuos de desinfectante pueden ser causa de inflamación crónica en los pacientes.

Los métodos por calor o por ozono son tecnologías que se han introducido en los últimos años con muy buena aceptación, por su eficacia, seguridad y automatización, y están mencionados en la norma. Sin embargo, para el caso de desinfección por calor hay que guardar las recomendaciones del fabricante del equipamiento de diálisis en virtud de su compatibilidad, y exigir que el equipamiento cumpla con la norma ISO 15883 basado en número A0 en desinfección térmica⁷. Para los sistemas con ozono, los procesos de determinación de ausencia deben estar correctamente validados y respetados, y la desinfección de la interfaz (manguera de conexión del anillo al equipo de HD)

- Complimentar los requisitos microbiológicos y químicos de la normativa ISO (similar a reglamentaciones nacionales)
- Plan validado para operación, monitoreo y mantenimiento del Sistema de tratamiento de agua
- Tecnología para la producción de fluido de sustitución estéril y no pirogénico

Operational Data Acquisition / Daily Report for water pre-treatment									
Year: _____ Calendar week: _____									
	Alarms test	Entire operator							Unit
Weekday	--	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat	Sun	--
Time	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Carbon filter									
Manual backwash*	--	<input type="checkbox"/>							
Pressure	4								bar
Total chlorine in feed water**	0.1***								mg/l
* Does not apply for use with automatic backwashing feature. ** Measurement of chlorine in the feed water is not required if the water supplier has confirmed that no chlorine has been added to the water. *** Only if no activated carbon filter is installed.									
Chlorine dosing (optional)									
Chlorine container fill level	--	<input type="checkbox"/>							
Measured chlorine value after adding chlorine	--								mg/l
20 µm prefilter with (optional) sand filter (optional)									
Pressure upstream of filter	4								bar
Pressure downstream of filter	6								bar
* In case of a pressure difference of 1 bar between inlet and outlet pressure, replace the prefilter.									
Softener									
Soft storage refilled*	--	<input type="checkbox"/>							
Water hardness (soft water sample)	< 1 (green)								mg/l
Total chlorine of activated carbon filter (optional)									
Downstream of first activated carbon filter**	< 0.1								mg/l
* If no soft storage is measured in the feed water, it only has to be determined if a chlorine dosing device is installed downstream of the first activated carbon filter. ** If the chlorine concentration in the feed water is > 1mg/l, the total chlorine downstream of the first activated carbon filter must be determined prior to each treatment shift.									
Pressure upstream of filter	4								bar
Pressure downstream of filter	6								bar
* In case of a pressure difference of 1 bar between inlet and outlet pressure, replace the micro-filter.									
Initials	--								--

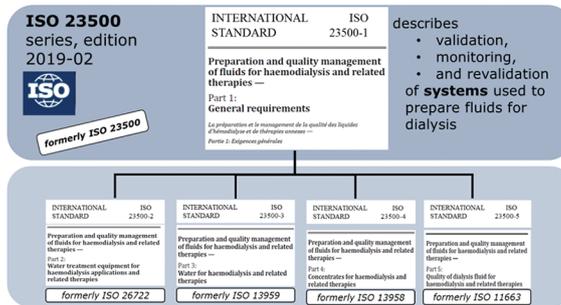


Figura 8. Check list de implementación para terapias HV-HDF.

debe hacerse regularmente, junto con la del sistema de distribución, por un método aceptado por el fabricante del equipo de HD.

Los sistemas de alimentación directa se refieren al abastecimiento directo desde la ósmosis inversa hacia los equipos de HD (*direct feed*) y traen enormes beneficios gracias a la reducción de la superficie en contacto con el agua (un 30% menos), el volumen circulante constante y turbulento (número de Reynolds > 2500) y la filtración continua del retorno nuevamente a través de la membrana de la ósmosis inversa, reduciendo de manera significativa la posibilidad de contaminación y aumentando la tasa de filtración.

Además, el consumo regular y continuo de los equipos de hemodiafiltración hace que el diseño de los sistemas de alimentación directa sea mucho más optimizado que los de tanque de permeado, con menor requerimiento de desinfecciones, que ocupen menos espacio y que requieran menor consumo eléctrico (Fig. 7).

La renovación y la actualización con cierta frecuencia de los sistemas de agua por nuevas tecnologías trae

beneficios en la automatización de los procesos de desinfección y monitoreo de parámetros, y en la seguridad de producción de agua para diálisis, así como ahorros en recursos vitales como lo son el agua, la energía eléctrica y la sal para ablandamiento, sin mencionar la mejora en el rendimiento técnico, que requiere menor esfuerzo y menos costo de mantenimiento⁶.

Requisitos de implementación para terapias de HvHDF

Como conclusiones e hitos en la implementación de un programa de hemodiafiltración, podemos concluir una lista de chequeo de implementación en tres pasos que se muestra en la figura 8.

Prescripción de HvHDF

Para conseguir los objetivos de la terapia es necesario poner atención a la prescripción de HvHDF para alcanzar un volumen convectivo adecuado (> 23 l). Varios factores están implicados:

Tabla 3. Relación entre tiempo de tratamiento, flujo de sangre y fracción de filtración

	VS procesado (L)	FF 20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Tratamiento 3.5 horas													
Qb 300 ml/min	63.0	12.6	13.2	13.9	14.5	15.1	15.8	16.4	17.0	17.6	18.3	18.9	19.5
Qb 350 ml/min	73.5	14.7	15.4	16.2	16.9	17.6	18.4	19.1	19.8	20.6	21.3	22.1	22.8
Qb 400 ml/min	84.0	16.8	17.6	18.5	19.3	20.2	21.0	21.8	22.7	23.5	24.4	25.2	26.0
Tratamiento 4.0 horas													
Qb 300 ml/min	72.0	14.4	15.1	15.8	16.6	17.3	18.0	18.7	19.4	20.2	20.9	21.6	22.3
Qb 350 ml/min	84.0	16.8	17.6	18.5	19.3	20.2	21.0	21.8	22.7	23.5	24.4	25.2	26.0
Qb 400 ml/min	96.0	19.2	20.2	21.1	22.1	23.0	24.0	25.0	25.9	26.9	27.8	28.8	29.8
Tratamiento 4.5 horas													
Qb 300 ml/min	81.0	16.2	17.0	17.8	18.6	19.4	20.3	21.1	21.9	22.7	23.5	24.3	25.1
Qb 350 ml/min	94.5	18.9	19.8	20.8	21.7	22.7	23.6	24.6	25.5	26.5	27.4	28.4	29.3
Qb 400 ml/min	108.0	21.6	22.7	23.8	24.8	25.9	27.0	28.1	29.2	30.2	31.2	32.4	33.5

Qb: tasa de flujo sanguíneo efectivo; VS: volumen sanguíneo.

Esta tabla muestra la interacción entre tiempo de tratamiento de la sesión, el caudal de sangre en el circuito extracorpóreo y la fracción de filtración. Los volúmenes de convección mayores a 23 logran mejor con una sesión de 4 horas y un flujo sanguíneo (Qb) mínimo de 350 ml/min.

Los volúmenes de convección mayores a 23 L/tratamiento están marcados en verde.

Formula: volúmenes de convección en HDF post - dilución en relación al tiempo de tratamiento.

Fracción de filtración: tasa de flujo convectivo/tasa de flujo sanguíneo x 100.

- Flujo sanguíneo: > 350 ml/min necesario para alcanzar el volumen convectivo (como muestra la [tabla 3](#) tomada del protocolo del estudio CONVINCE⁸).
- Tiempo de tratamiento: factor crucial y componente independiente de la purificación de la sangre, ya que condiciona la eficacia y la tolerancia generales de la terapia de reemplazo renal. Los tiempos de tratamiento más prolongados tienen beneficios clínicos confirmados que igualmente pueden aplicarse a la HvHDF.
- Anticoagulación: cuando se utiliza heparina no fraccionada (heparina estándar) no se requiere ninguna adaptación específica. Si se utiliza heparina de bajo peso molecular con una dosis única inmediata en bolo al inicio de la sesión, la inyección debe realizarse directamente en la aguja venosa o en la línea de sangre venosa; realizarla en la línea arterial se asocia con una pérdida del 20-30%, lo que implica un requerimiento de aumento de dosis de esa magnitud⁹.

Entrenamiento del personal

El entrenamiento de todo el personal sobre el manejo, las medidas de higiene, la interacción con el equipo de HD ante mensajes, y los cuidados y las buenas prácticas sobre los equipos, también cobran vital relevancia cuando hablamos de terapias convectivas. Además, el proceso es sencillo, con evidencia de experiencias de entrenamiento de 3 días de personal no conocedor de la terapia ni de la tecnología de forma previa, con

aplicación de un protocolo estandarizado y sistematizado, consiguiendo el completo y exitoso desarrollo de la terapia¹⁰.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Galal-Gorchev H. Chlorine in water disinfection. *Pure Appl Chem.* 1996; 68:1731-5.
2. Guidelines for Drinking-Water Quality, Second Edition, Addendum to Volume 1: Recommendations. *Chemistry International Newsmagazine for IUPAC.* 1999;21:49.
3. Blanco JC, Castillo T, Chifflet L, Díaz L, Garat S, Larre Borges P, et al. Guía de gestión de calidad del agua para diálisis. Segunda edición 2014. Fondo Nacional de Recursos Uruguay. Disponible en: fnr.gub.uy.
4. Canaud B, Lucena R, Ward R. Water and dialysis fluid purity for contemporary hemodialysis. *Semin Dial.* 2023 Sep 11. doi: 10.1111/sdi.13174. Online ahead of print.
5. Thomé FS, Senger M, Garcez C, Garcez J, Chemello C, Manfro RC. Dialysis water treated by reverse osmosis decreases the levels of C-reactive protein in uremic patients. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:789-94.
6. García-Lorenzo B, Fernández-Barceló C, Maduell F, Sampietro-Colom L. Health technology assessment of a new water quality monitoring technology: impact of automation, digitalization, and remoteness in dialysis units. *PLoS One.* 2021;16:e0247450.
7. Baker JW. The value of heat disinfect in dialysis. *AmeriWater;* 2014. Disponible en: <https://www.absolutewatertech.com/wp-content/uploads/2015/02/WP-The-Value-of-Heat-Disinfect-in-Dialysis.pdf>.
8. Blankestijn PJ, Fischer KI, Barth C, Cromm K, Canaud B, Davenport A, et al. Benefits and harms of high-dose haemodiafiltration versus high-flux haemodialysis: the comparison of high-dose haemodiafiltration with high-flux haemodialysis (CONVINCE) trial protocol. *BMJ Open.* 2020;10:e033228.
9. Canaud B, Davenport A. Prescription of online hemodiafiltration (ol-HDF). *Semin Dial.* 2022;35:413-9.
10. Guedes M, Dambiski AC, Canhada S, Barra ABL, Poli-de-Figueiredo CE, Cuvello Neto AL, et al. Achieving high convective volume in hemodiafiltration: lessons learned after successful implementation in the HDFit trial. *Hemodial Int.* 2021;25:50-9.

Eliminación de toxinas urémicas mediante hemodiafiltración: enfoque integral y perspectiva actual

Removal of uremic toxins by hemodiafiltration: comprehensive approach and current perspective

Cristian Pedreros-Rosales^{1,2*}, Patricia Herrera-Rosel^{3,4}, Aquiles Jara-Contreras⁵, Eduardo Lorca-Herrera^{3,6} y Sergio Mezzano-Abedrapo⁷

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción; ²Servicio de Nefrología, Hospital Las Higueras, Talcahuano; ³Servicio de Nefrología, Hospital del Salvador, Santiago; ⁴Unidad de Diálisis, Hospital del Salvador, Santiago; ⁵Departamento de Nefrología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago; ⁶Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Campus Oriente, Universidad de Chile, Santiago; ⁷Unidad de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad Austral, Valdivia, Chile

Resumen

La hemodiálisis sin duda ha cambiado el curso de la enfermedad renal crónica. Sin embargo, los pacientes aún siguen presentando altas tasas de complicaciones, hospitalizaciones y mortalidad, lo cual es atribuible a la eliminación incompleta de toxinas urémicas. Entre ellas destacan la β 2-microglobulina, representativa de las moléculas medianas y que se relaciona con morbilidad y mortalidad desde etapas precoces de la enfermedad renal, y otras toxinas urémicas unidas a proteínas, como el sulfato de indoxilo y el sulfato de P-cresol, asociados a efectos adversos como daño cardiovascular e inflamación. La hemodiafiltración ha demostrado superioridad en la eliminación de toxinas como la β 2-microglobulina y otros compuestos de peso molecular medio, que no son eficientemente eliminados por la hemodiálisis convencional, lo que se ha asociado a claros beneficios clínicos al aproximarse más a la función de un riñón normal. Esta revisión presenta un enfoque integral de las toxinas urémicas más relevantes y sus mecanismos de eliminación, destacando la importancia de la hemodiafiltración como una terapia de reemplazo renal avanzada para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida en los pacientes con enfermedad renal.

Palabras clave: Hemodiafiltración. Terapia de reemplazo renal. Insuficiencia renal. Toxina urémica. β 2-microglobulina.

Abstract

Hemodialysis has undoubtedly changed the course of kidney failure. However, due to the incomplete removal of uremic toxins, patients still suffer high rates of complications, hospitalizations, and mortality. Of them, β 2-microglobulin is the most remarkable, representative of medium molecules, and related to morbidity and mortality from the early stages of kidney disease. In this context, several protein-bound uremic toxins, such as indoxyl sulfate and P-cresyl sulfate, associated with adverse effects such as cardiovascular damage and inflammation, are also noteworthy. Hemodiafiltration has proven more effective at eliminating key toxins, such as β 2-microglobulin and other medium molecular weight compounds not efficiently removed by conventional hemodialysis. It has been associated with evident clinical benefits since they closely resemble the functioning of a normal kidney. By providing a thorough approach to key uremic toxins and their elimination mechanisms, this review

*Correspondencia:

Cristian Pedreros-Rosales
E-mail: cpedreros@me.com

Fecha de recepción: 29-02-2024
Fecha de aceptación: 11-03-2024
DOI: 10.24875/NEFRO.M24000026

Disponible en internet: 15-04-2024
Nefro Latinoam. 2024;Supl. 1:23-29
www.nefrologialatinoamericana.com

2444-9032/© 2024 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

emphasizes the significance of hemodiafiltration as an advanced renal replacement therapy to improve clinical outcomes and quality of life in patients with kidney disease.

Keywords: Hemodiafiltration. Renal replacement therapy. Kidney failure. Uremic toxin. β 2-microglobulin.

Introducción

La insuficiencia renal conduce a la acumulación de solutos debido a una reducción en su aclaramiento renal, lo cual está directamente relacionado con las complicaciones del síndrome urémico. Aunque la diálisis ha mejorado la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), aún existen desafíos, ya que esta terapia solo logra una mejora marginal en la eliminación de muchas toxinas y es menos eficaz en la eliminación de otras. Aquellos que sobreviven en diálisis experimentan diversos grados de toxicidad «residual», como por ejemplo signos sutiles de desnutrición, mayor susceptibilidad a infecciones, o alteraciones cardiovasculares y neurológicas. Estos factores contribuyen a las elevadas tasas de hospitalización y a un incremento en la mortalidad en este grupo de pacientes¹.

Aunque la hemodiálisis (HD) elimina la mayoría de las toxinas pequeñas similares a la urea, no se ha demostrado mayor supervivencia al incrementar su eliminación más allá del estándar actual. Esto se debe a que la eliminación de muchos solutos se ve limitada por su tamaño molecular, su unión a proteínas o su retención en compartimentos corporales. Además, la alta frecuencia de complicaciones crónicas, incluso en pacientes con dosis de diálisis (cuantificada como Kt/V) adecuada, se ha correlacionado con la dificultad para eliminar toxinas urémicas en el rango molecular de 5.000 a 50.000 Da².

Dentro de las moléculas de tamaño medio, la β 2-microglobulina (β 2M) está vinculada con morbilidad y mortalidad desde etapas precoces de la enfermedad renal, y se utiliza como indicador del aclaramiento general de toxinas medianas, ya que sus niveles podrían ser representativos de lo que ocurre con otros solutos más tóxicos³.

Para optimizar los resultados en estos pacientes, se han desarrollado terapias alternativas de reemplazo renal que buscan replicar de mejor forma la función renal. La implementación de membranas de alta permeabilidad que combinan transporte difusivo y convectivo ha mejorado significativamente la eficacia en la eliminación de toxinas urémicas de mayor tamaño. Los avances tecnológicos han facilitado que la hemodiafiltración (HDF) en línea genere volúmenes convectivos

elevados en cada sesión, lo que se asocia directamente con una eliminación más efectiva de la β 2M⁴.

Es claro que, pese a los avances de la HD convencional, aún enfrentamos desafíos significativos en la eliminación efectiva de una gama más amplia de toxinas urémicas, lo que subraya la necesidad de utilizar terapias de reemplazo renal más avanzadas, como la HDF.

En este artículo se discutirán la clasificación y los mecanismos de toxicidad de las toxinas urémicas más relevantes, y el papel esencial de la HDF en su eliminación, ofreciendo una perspectiva actual y evidenciando su potencial para mejorar los resultados clínicos en pacientes con enfermedad renal.

Toxinas urémicas relevantes: clasificación, mecanismo de toxicidad y objetivos terapéuticos

Los compuestos de retención urémica, para ser clasificados como verdaderas toxinas, deben ser identificables y analizables cuantitativamente en plasma, suero o sangre; presentar niveles elevados en pacientes con falla renal; y tener efectos negativos demostrables que contribuyan a cambios biológicos o clínicos en la falla renal².

El Grupo de Trabajo Europeo sobre Toxinas Urémicas (EUTox) ha identificado más de 100 solutos de retención, a los que se suman sustancias inorgánicas como sodio, potasio y fosfato. Aunque no todos causan alteraciones significativas, algunos sirven como marcadores de toxicidad⁵.

Las toxinas urémicas varían en estructura química (inorgánica u orgánica), peso molecular (pequeño, mediano o grande) y distribución en los fluidos corporales. Se clasifican generalmente en tres grupos según sus características fisicoquímicas⁵, que se detallan en la [Tabla 1](#): 1) pequeñas y solubles en agua, como la urea y la creatinina; 2) medianas, como la β 2M y la leptina; y 3) unidas a proteínas, como el sulfato de indoxilo y el sulfato de p-cresol.

No todos los solutos urémicos identificados tienen el mismo nivel de evidencia sobre su toxicidad ni han sido igualmente estudiados en cuanto a su eliminación por técnicas extracorpóreas. En consecuencia, este trabajo se enfocará en moléculas con impacto clínico significativo y cuyo aclaramiento se vea mejorado por la HDF en comparación con otras modalidades dialíticas.

Tabla 1. Clasificación de toxinas urémicas según características y potencial de eliminación extracorpórea.

Toxinas pequeñas solubles en agua	Modalidad con capacidad de eliminación
Grupo amina: Monometilamina (31 Da), dimetilamina (45 Da), etilamina (45 Da), trimetilamina (59 Da), N-óxido de trimetilamina (75 Da)	LF-HD, HF-HD, HV-HDF, MCO-HDx, HCO-HD
Grupo peptídico: β-lipoproteína (461 Da)	
Grupo purina: Hipoxantina (136 Da), xantina (152 Da), ácido úrico (168 Da)	
Grupo poliol: Mioinositol (180 Da), manitol (182 Da), sorbitol (182 Da)	
Grupo guanidina: Guanidina (59 Da), metilguanidina (73 Da), creatinina (113 Da), creatina (131 Da), ácido β-guanidinopropiónico (131 Da), ácido arginínico (175 Da), ácido guanidinosuccínico (175 Da), dimetilarginina asimétrica (ADMA) (202 Da), dimetilarginina simétrica (SDMA) (202 Da)	
Grupo aldehído: Malondialdehído (MDA) (71 Da)	
Grupo pirimidina: Ácido orótico (174 Da), uridina (244 Da), orotidina (288 Da)	
Otros grupos: Urea (60 Da), oxalato (90 Da), fenilacetilglutamina (264 Da)	
Toxinas medianas que inducen fenotipo inflamatorio	Modalidad con capacidad de eliminación
Grupo de proteínas: Mioglobina (17.000 Da), factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGF-2) (18.000 Da)*, factor de complemento D (26.750 Da), factor de crecimiento de fibroblastos básico (BFGF) (24.000 Da), proteína traza β (26.000 Da)*, adiponectina (28.000 Da)*, factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) (32.000 Da)*	HV-HDF, MCO-HDx, HCO-HD
Pentraxina-3 (PTX-3) (40.000 Da)*	MCO-HDx, HCO-HD
Grupo peptídico: Péptido inductor del sueño delta (848 Da), vasopresina (ADH) (1084 Da), sustancia P (1348 Da), guanilina (1516 Da), uroguanilina (1668 Da), motilina (2699 Da), péptido natriurético auricular (ANP) (3080 Da), péptido intestinal vasoactivo (VIP) (3325 Da) Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (3789 Da), β-endorfina (3465 Da), colecistocinina (3866 Da), neuropéptido Y (4272 Da), endotelina (4283 Da), adrenomedulina (5729 Da), hormona paratiroidea (PTH) (9225 Da) β2-microglobulina (11.818 Da)*, resistina (12.500 Da), cistatina C (13.300 Da), proteína inhibidora de la degranulación I (14.100 Da), proteína de células claras (CC16) (15.800 Da), leptina (16.000 Da)*, cadena ligera de inmunoglobulina kappa (κ-CLL) (22.500 Da)	HV-HDF
Cadena ligera de inmunoglobulina lambda (λ-CLL) (45.000 Da)	MCO-HDx, HCO-HD
Grupo de citocinas: Interleucina-18 (IL-18) (20.000 Da)*, interleucina-6 (IL-6) (24.500 Da)*, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) (26.000 Da)*, interleucina-1β (IL-1β) (32.000 Da)*	HV-HDF, MCO-HDx, HCO-HD
Toxinas unidas a proteínas	Modalidad con capacidad de eliminación
Grupo de proteínas: Osteocalcina (5800 Da), factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) (7650 Da), angiogenina (14.400 Da), proteína fijadora de retinol (RBP) (21.200 Da), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (34.250 Da), α1-glicoproteína ácida (43.000)	HV-HDF, MCO-HDx, HCO-HD
Grupo hipurato: Ácido hipúrico (total) (179 Da)	HV-HDF, MCO-HDx, HCO-HD
Grupo catecolamina: Dihidroxifenilalanina (PB-DOPA) (197 Da), grupo de aminoácidos, homocisteína (135 Da), ácido kinurénico (189 Da), kinurenina (208 Da)	HV-HDF, MCO-HDx, HCO-HD

(Continúa)

Tabla 1. Clasificación de toxinas urémicas según características y potencial de eliminación extracorpórea (*continuación*)

Toxinas unidas a proteínas	Modalidad con capacidad de eliminación
Grupo indol: Melatonina (126 Da), ácido quinolínico (167 Da), ácido indol-3-acético (175 Da), sulfato de indoxilo (212 Da), indicano (295 Da), indoxil-β-D-glucorónido (309 Da)	HV-HDF, MCO-HDx, HCO-HD
Grupo fenol: Fenol (94 Da), sulfato de p-cresol (187 Da)	HV-HDF, MCO-HDx, HCO-HD
Grupo de productos finales de glicación avanzada (AGE): Glioxal (58 Da)*, metilglioxal (72 Da)*, 3-desoxiglucosona (162 Da)*, N (6)-carboximetil lisina (CML) (204 Da)*, fructoselisisina (308 Da)*, pentosidina (378 Da)*	HCO-HD

HCO-HD: hemodiálisis con membrana de alto *cut-off*; HF-HD: hemodiálisis de alto flujo; HV-HDF: hemodiafiltración de alto volumen; LF-HD: hemodiálisis de bajo flujo; MCO-HDx: hemodiálisis con membrana de mediano *cut-off* (HD expandida).

*Inducen fenotipo inflamatorio en pacientes con enfermedad renal crónica y en diálisis.

Toxinas pequeñas solubles en agua

Estos compuestos, con un peso molecular menor de 500 Da, tienen una mínima unión a proteínas y se eliminan eficazmente mediante HD convencional. La urea y la creatinina son marcadores de moléculas pequeñas y se han considerado tradicionalmente como inertes. Sin embargo, estudios experimentales sugieren que altas concentraciones de urea son tóxicas, asociándose con resistencia a la insulina, estrés oxidativo, apoptosis y generación de cianato y amoníaco, contribuyendo a procesos como la aterogénesis y la fibrosis. Además, la creatinina y otras guanidinas, como el ácido úrico y el N-óxido de trimetilamina, tienen efectos neurotóxicos y cardiovasculares significativos⁶.

A pesar de la eficacia de la HD en la eliminación de estas toxinas, su capacidad para mejorar ciertos biomarcadores es limitada, en especial en solutos que se equilibran más lentamente entre los distintos compartimentos corporales. Por ejemplo, la urea, usada para evaluar la eficiencia dialítica, no representa de manera adecuada la cinética de otros solutos como la creatinina, el ácido úrico y el fósforo. Esto lleva a que el Kt/V de la urea sea insuficiente como marcador de adecuación de la diálisis, ya que no refleja la eliminación efectiva de todos los solutos urémicos⁷. Por ello, es crucial considerar enfoques individualizados para mejorar la remoción de solutos y abordar la toxicidad residual en pacientes en diálisis, incluso cuando el Kt/V se encuentra dentro de los parámetros establecidos.

Toxinas medianas

Las toxinas urémicas medianas, con un peso molecular superior a 500 Da, han sido históricamente difíciles de eliminar mediante diálisis debido a su tamaño.

Las actuales membranas sintéticas, biocompatibles y de alto flujo, facilitan la remoción de moléculas de hasta 15 kDa. Sin embargo, las toxinas que superan este peso aún se mantienen en niveles elevados en los pacientes en diálisis. Estas toxinas, que oscilan entre los 500 y los 60.000 Da, se conocen como moléculas medianas y grandes, y están vinculadas con diversas disfunciones orgánicas, como se muestra en la [figura 1⁸](#).

La β2M se relaciona con la amiloidosis asociada a la diálisis y con un incremento en el riesgo de mortalidad por todas las causas, incluyendo causas cardiovasculares e infecciosas³. Su eliminación es un indicador del aclaramiento de moléculas medianas y se recomienda la aplicación de estrategias para maximizar su depuración y monitoreo⁹. Además, hay un amplio espectro de toxinas medianas y grandes asociadas con inflamación crónica y daño cardiovascular, incluyendo citocinas, adipocinas, factores de crecimiento y otras proteínas de señalización. Destacan las cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas (CLL), asociadas con disfunción inmunitaria e inflamación; la leptina, relacionada con el síndrome de malnutrición-inflamación-ateroesclerosis; la hepcidina, que contribuye a la anemia; la paratohormona y el factor de crecimiento fibroblástico 23, vinculados con hipertrofia ventricular y aumento de la mortalidad en pacientes en diálisis⁶.

A pesar de que las membranas de alto flujo mejoran la depuración, su eficacia para eliminar moléculas de mayor tamaño es limitada. Por ejemplo, el aclaramiento del factor D del complemento (24 kDa) es de solo 1.8 ml/min, en comparación con los 208 ml/min para la urea, resaltando una limitación significativa del tratamiento actual¹⁰. Esta disparidad subraya la necesidad de optimizar la depuración de moléculas más grandes, un paso crucial para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes en diálisis.

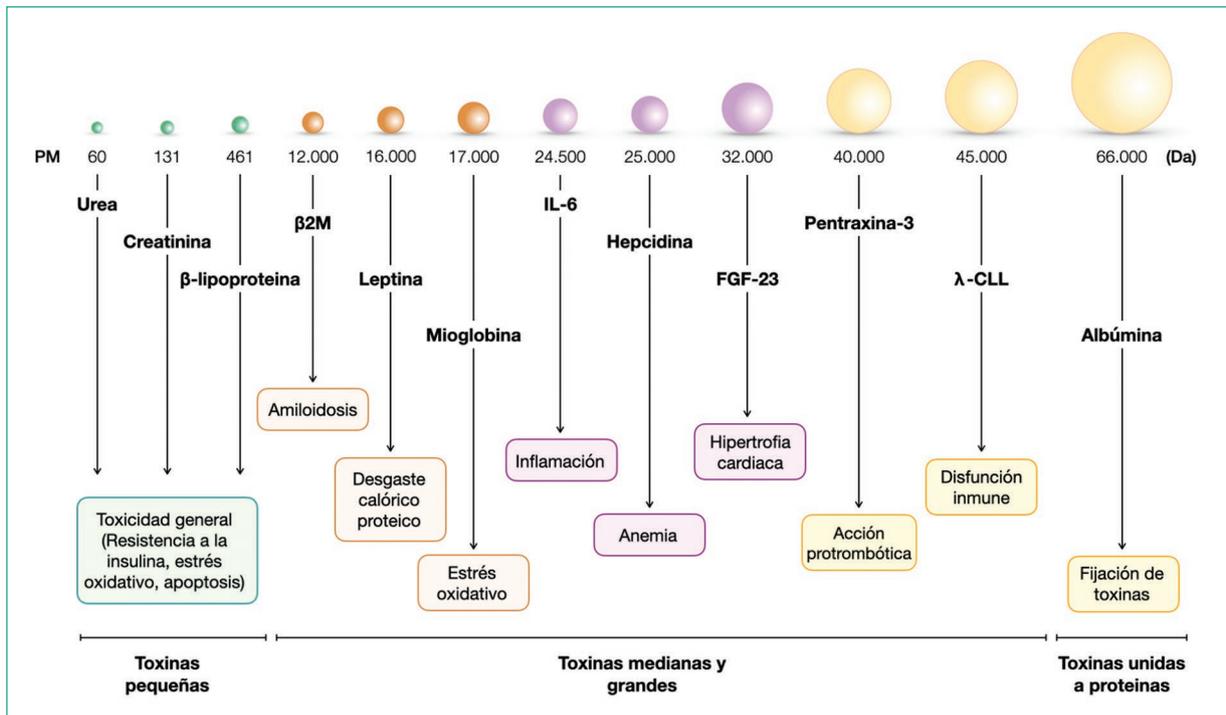


Figura 1. Espectro de toxinas retenidas en la uremia. β 2M: β 2-microglobulina; PM: peso molecular; IL-6: interleucina-6; FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23; λ -CLL: cadena ligera de inmunoglobulina lambda.

Toxinas unidas a proteínas

Las toxinas urémicas unidas a proteínas (PBUT, *protein-bound uremic toxins*), como los fenoles e indoles de bajo peso molecular, son citotóxicas y afectan negativamente varios tejidos. Los ejemplos más prominentes son el sulfato de indoxilo y el sulfato de P-cresol, derivados del metabolismo intestinal del triptófano y la tirosina. En los pacientes con ERC, la alteración de la microbiota intestinal conduce a una producción excesiva de estas toxinas. La eliminación renal normal de PBUT se realiza mediante secreción tubular activa, pero en la ERC esta función está comprometida, dificultando su eliminación. Aunque tienen un bajo peso molecular, su fuerte unión a las proteínas plasmáticas hace que su eliminación por diálisis sea difícil, ya que solo la fracción libre es dializable¹¹.

Las PBUT tienen efectos dañinos en los sistemas óseo, inmunitario, neurológico, cardiovascular y renal, activando vías inflamatorias y profibróticas, y contribuyendo a la progresión de la ERC y al deterioro de otros órganos. La acumulación de estas toxinas está asociada con un aumento en la mortalidad general y de causa cardiovascular en pacientes con ERC⁶.

Rol de la hemodiafiltración en la remoción de toxinas urémicas y su impacto clínico

La HDF aumenta el *Kt/V single pool* cuando se compara esta técnica con la HD de alto flujo. Se estima que el aclaramiento de urea podría incrementarse un 10% aproximadamente gracias al transporte convectivo, lo que podría implicar un mayor aclaramiento de otras toxinas urémicas pequeñas¹². Sin embargo, su impacto varía según la cinética de cada soluto. En el caso del fósforo, por ejemplo, a pesar de una mayor eliminación con HDF, la reducción en la fosfatemia prediálisis es limitada¹³.

La HDF de alto volumen se destaca en la eliminación de toxinas medianas, particularmente cuando se alcanzan mayores volúmenes convectivos, tal como se ha demostrado con la β 2M¹⁴. Utilizando datos del registro japonés¹⁵, se observó una reducción del 51% en el riesgo de padecer síndrome del túnel carpiano en pacientes que usaban HD de alto flujo y del 99% en aquellos con HDF, aun cuando los valores de β 2M prediálisis no mostraron diferencias significativas, lo que supone que el uso de HDF entrega un beneficio adicional al reducir el ambiente inflamatorio y la acumulación de otras toxinas que favorecen los cambios

conformacionales y la estabilización de la fibrilla de amiloide en los pacientes en diálisis¹⁶.

Se ha observado que una concentración prediálisis de β 2M más baja se asocia con una ventaja en la supervivencia, y por ello la Sociedad Japonesa de Terapia de Diálisis recomienda mantener los niveles de β 2M por debajo de 30 mg/l, e idealmente menos de 25 mg/l¹⁷. Debido a la falta de ensayos clínicos y de estudios de intervención no hay un amplio consenso sobre la cifra objetivo de β 2M; sin embargo, mantener unos niveles bajos podría mejorar el pronóstico de los pacientes, al suponer un mayor aclaramiento de un amplio espectro de toxinas medianas que no se miden de sistemáticamente, pero que pueden ser relevantes en clínica. Por ejemplo, se ha observado que la HDF mejora el aclaramiento de factor de crecimiento fibroblástico 23, de leptina y de marcadores inflamatorios como la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa, lo que resulta en beneficios clínicos tales como un mejor estado nutricional, menos prurito, menor incidencia de piernas inquietas y menos anemia¹⁸.

Las PBUT representan un desafío clínico importante debido a sus numerosos efectos deletéreos y su pobre eliminación mediante HD convencional, incluso en programas con diálisis intensiva. Salvo la preservación de la diuresis residual, el uso de diversas estrategias para disminuir la producción y los niveles de PBUT siguen teniendo resultados controvertidos¹⁹. Se ha demostrado que la HDF de alto volumen logra una mejor tasa de reducción de las PBUT en comparación con la HD de alto flujo. Aunque todavía falta evidencia definitiva que relacione directamente la aplicación de HDF con un impacto clínico, los estudios iniciales indican que utilizando altos volúmenes convectivos es posible reducir los niveles prediálisis de PBUT²⁰.

La perspectiva tradicional sobre la eliminación de PBUT durante la diálisis se centra en la eliminación de la fracción libre; el aumento de la convección podría mejorar la eliminación de la fracción e inducir el desplazamiento de la toxina unida a su estado libre, especialmente en aquellas PBUT con una unión a proteínas > 90%, como es el caso del sulfato de indoxilo y el sulfato de P-cresol²⁰.

Conclusión

La HDF de alto volumen es una técnica superior a la HD convencional e incluso a la de alto flujo en la eliminación de toxinas urémicas, aproximándose más a la funcionalidad de un riñón normal al permitir aplicar convección externa en altos volúmenes. Mediante un

enfoque integral, esta modalidad terapéutica contribuye a mejorar la remoción de moléculas pequeñas, pero destaca principalmente en la eliminación de toxinas urémicas medianas y grandes, con lo cual logra ofrecer ventajas clínicas significativas a corto, mediano y largo plazo, incluyendo mejor estabilidad hemodinámica, manejo efectivo de complicaciones crónicas de la diálisis y mejoría en la supervivencia.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med.* 2007;357:1316-25.
2. Rosner MH, Reis T, Husain-Syed F, Vanholder R, Hutchison C, Stenvinkel P, et al. Classification of uremic toxins and their role in kidney failure. *CJASN.* 2021;16:1918-28.
3. Kanda E, Muenz D, Bieber B, Cases A, Locatelli F, Port FK, et al. Beta-2 microglobulin and all-cause mortality in the era of high-flux hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin Kidney J.* 2020;14:1436-42.
4. Canaud B. Recent advances in dialysis membranes. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021;30:613-22.
5. Vanholder R, Glorieux G, Smet RD, Lameire N, Group EUTW. New insights in uremic toxins. *Kidney Int.* 2003;63:S6-10.
6. Falconi CA, Junho CV da C, Fogaça-Ruiz F, Vernier ICS, Cunha RS da, Stinghen AEM, et al. Uremic toxins: an alarming danger concerning the cardiovascular system. *Front Physiol.* 2021;12:686249.
7. Vanholder R, Glorieux G, Eloot S. Once upon a time in dialysis: the last days of Kt/V? *Kidney Int.* 2015;88:460-5.

8. Wolley MJ, Hutchison CA. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(Suppl 3):iii6-11.
9. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section II. Haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 7):16-31.
10. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, Beck W, Amdahl M, Lechner P, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:165-72.
11. Gelder MK van, Middel IR, Vernooij RWM, Bots ML, Verhaar MC, Maseeuw R, et al. Protein-bound uremic toxins in hemodialysis patients relate to residual kidney function, are not influenced by convective transport, and do not relate to outcome. *Toxins.* 2020;12:234.
12. Ward RA, Schmidt BD, Hullin J, Hillebrand GDF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:2344-50.
13. Daugirdas JT. Comparison of measured vs kinetic-model predicted phosphate removal during hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:2522-7.
14. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, Sierens L, Malderen PV, D'Haenens P. On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of β_2 -microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(Suppl 1):49-54.
15. Nakai S, Iseki K, Tabei K, Kubo K, Masakane I, Fushimi K, et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:S212-6.
16. Yamamoto S. Molecular mechanisms underlying uremic toxin-related systemic disorders in chronic kidney disease: focused on β_2 -microglobulin-related amyloidosis and indoxyl sulfate-induced atherosclerosis — Oshima Award Address 2016. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23:151-7.
17. Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K, Nakai S, Tsuchida K, Tabei K, et al. Guideline on hemodialysis prescriptions. *Ther Apher Dial.* 2015;19(Suppl 1):67-92.
18. Pedreros-Rosales C, Jara A, Lorca E, Mezzano S, Pecoits-Filho R, Herrera P. Unveiling the clinical benefits of high-volume hemodiafiltration: optimizing the removal of medium-weight uremic toxins and beyond. *Toxins.* 2023;15:531.
19. Takkavatakarn K, Wuttipitun T, Phannajit J, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. Protein-bound uremic toxin lowering strategies in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2021;34:1805-17.
20. Lima JD, Guedes M, Rodrigues SD, Flório ACS, Moreno-Amaral AN, Barra AB, et al. High-volume hemodiafiltration decreases the pre-dialysis concentrations of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate compared to hemodialysis: a post-hoc analysis from the HDFit randomized controlled trial. *J Nephrol.* 2022;35:1449-56.

Más allá de la filtración: efectos de la hemodiafiltración de alto volumen en la anemia, la inflamación y la cardioprotección de pacientes con enfermedad renal crónica

Beyond filtration: effects of high-volume hemodiafiltration on anemia, inflammation, and cardioprotection in patients with chronic kidney disease

Luis A. Valderrama^{1,2*}, Javier Arango², Edgar Hernández² y Alejandro Valderrama³

¹Departamento de Nefrología, Clínica Imbanaco Grupo Quiron Salud, Cali; ²Fresenius Medical Care Colombia S.A., Bogotá; ³Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Universidad Javeriana, Cali. Colombia

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) es una padecimiento grave que afecta a millones de personas en todo el mundo, con complicaciones como anemia e inflamación crónica. Estas afecciones están interrelacionadas y contribuyen significativamente a la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. La anemia de la ERC se debe a múltiples factores, incluida la disminución de la producción de eritropoyetina (EPO) y la inflamación crónica que afecta la eficacia de los agentes estimulantes de la eritropoyesis. Por otro lado, la inflamación crónica en la ERC está asociada con un mayor riesgo cardiovascular y mortalidad, siendo resultado de la activación persistente del sistema inmunitario. La hemodiafiltración de alto volumen (HV-HDF) ha surgido como una modalidad de diálisis prometedora que puede ofrecer beneficios adicionales en los pacientes con ERC, especialmente en aquellos con inflamación crónica. La HDF en línea de alto volumen mejora la anemia al aumentar los niveles de hemoglobina y mejorar la respuesta a la EPO, además de reducir la inflamación al reducir los niveles de proteína C reactiva y de interleucina 6. A nivel molecular, reduce el estrés oxidativo, aumenta la capacidad antioxidante y disminuye la activación de leucocitos, lo que contribuye a la mejora de la función endotelial y la reducción del riesgo cardiovascular. Los estudios clínicos han demostrado que la HDF en línea de alto volumen reduce la mortalidad por todas las causas en pacientes con ERC en estadio 5, así como la necesidad de agentes estimulantes de la eritropoyesis. Además, se ha asociado con una reducción en la incidencia de hipotensión intradialítica, mejorando así la tolerancia a la diálisis y la calidad de vida de los pacientes. En conclusión, la HDF en línea de alto volumen ofrece una serie de beneficios adicionales en los pacientes con ERC al abordar tanto la anemia como la inflamación, lo que sugiere que podría ser una modalidad de diálisis eficaz para mejorar los resultados clínicos en estos pacientes.

Palabras clave: Hemodiafiltración de alto volumen. Enfermedad renal crónica. Anemia de enfermedades crónicas. Inflamación en enfermedad renal crónica.

*Correspondencia:

Luis A. Valderrama

E-mail: luis.valderrama@quironosalud.com

Fecha de recepción: 10-03-2024

Fecha de aceptación: 08-04-2024

DOI: 10.24875/NEFRO.M24000035

Disponible en internet: 10-06-2024

Nefro Latinoam. 2024;Supl. 1:30-35

www.nefrologialatinoamericana.com

2444-9032/© 2024 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a serious condition that affects millions of people worldwide, with complications such as anemia and chronic inflammation. These conditions are interrelated and contribute significantly to the morbidity and mortality of patients. Anemia in CKD is due to multiple factors, including decreased production of erythropoietin (EPO) and chronic inflammation that affects the efficacy of erythropoiesis-stimulating agents. On the other hand, chronic inflammation in CKD is associated with an increased risk of cardiovascular disease and mortality, being the result of persistent activation of the immune system. High-volume hemodiafiltration (HV-HDF) has emerged as a promising dialysis modality that can offer additional benefits in patients with CKD, especially those with chronic inflammation. High-volume online HDF improves anemia by increasing hemoglobin levels and enhancing the response to EPO, in addition to reducing inflammation by decreasing levels of C-reactive protein and interleukin 6. At the molecular level, it reduces oxidative stress, increases antioxidant capacity, and decreases leukocyte activation, which contributes to the improvement of endothelial function and the reduction of cardiovascular risk. Clinical studies have shown that high-volume online HDF reduces all-cause mortality in patients with stage 5 CKD, as well as the need for erythropoiesis-stimulating agents. Additionally, it has been associated with a reduction in the incidence of intradialytic hypotension, thus improving dialysis tolerance and the quality of life of patients. In conclusion, high-volume online HDF offers a range of additional benefits in patients with CKD by addressing both anemia and inflammation, suggesting that it could be an effective dialysis modality for improving clinical outcomes in these patients.

Keywords: High-volume hemodiafiltration. Chronic kidney disease. Anemia of chronic disease. Inflammation in chronic kidney disease.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) representa un desafío creciente para la salud pública mundial, reflejado en el aumento de su prevalencia y su contribución a la carga global de enfermedad¹. Los estudios han evidenciado un aumento significativo de las muertes y de los años de vida ajustados por discapacidad atribuibles a la disfunción renal, con un incremento del 101.1% y un 81.7%, respectivamente, desde 1990, en particular en regiones con recursos limitados². La ERC en estadio avanzado tratada (diálisis o trasplante renal) se sitúa globalmente en una prevalencia mediana de 823 por millón de habitantes (rango: 556-1114)³, y para América Latina la incidencia y la prevalencia de esta condición se estiman en 134.5 y 684 por millón, respectivamente⁴. La anemia es una complicación común en los pacientes con ERC y su prevalencia aumenta con el deterioro de la filtración glomerular, encontrándose en más del 50% en de los pacientes con estadios avanzados. Dicha condición se asocia a resultados adversos, como disfunción cognitiva, anomalías del sueño, progresión acelerada de la ERC, patología cardiovascular e incremento del riesgo relativo de muerte en un 22% y de hospitalización en un 29% en los pacientes en hemodiálisis^{5,6}. Al igual la inflamación crónica de bajo grado, es reconocida como una comorbilidad frecuente en la ERC⁷, aumentando los niveles de citocinas circulantes con el deterioro del aclaramiento renal, mayor estrés oxidativo por el medio urémico, fluctuaciones en los niveles de hemoglobina fuera del rango objetivo e hiporrespuesta al uso de agentes

estimulantes de la eritropoyesis, principalmente entre los pacientes sometidos a diálisis crónica^{8,9}. En este contexto, la hemodiafiltración de alto volumen (HV-HDF) ofrece una alternativa prometedora a la hemodiálisis tradicional, aportando beneficios en diversos resultados para los pacientes, con mejora de la eliminación de toxinas urémicas, reducción de la inflamación y mayor control de la anemia y de la enfermedad cardiovascular, principal causa de mortalidad en los pacientes en diálisis¹⁰.

Mediante un análisis detallado de estudios recientes y evidencias emergentes, esta revisión pretende dilucidar los mecanismos a favor de las terapias hemodiafílicas de alta eficiencia.

Mecanismos fisiopatológicos de la anemia y la inflamación en la enfermedad renal crónica

La producción reducida de eritropoyetina (EPO) endógena, la deficiencia de hierro (absoluta o funcional), la pérdida sanguínea, las deficiencias nutricionales y el estrés oxidativo acompañado de inflamación con niveles elevados de hepcidina son identificados como los principales factores contribuyentes a la anemia en la ERC¹¹. La EPO una hormona glucoproteica (30.4 kDa) que se produce principalmente en las células intersticiales peritubulares renales y en menor proporción en las células perisinusoidales del hígado, y que se incrementa en respuesta a los cambios de tensión del oxígeno tisular¹², está regulada por la transcripción del gen

EPO y el sistema del factor inducible por hipoxia (FIH), complejo proteico compuesto por dos subunidades, FIH- α (sensible al oxígeno) y FIH- β (constitutivamente expresada), reguladas a su vez por hidroxilasas según el estado de hipoxia o normoxia¹³. En la ERC, al haber hipoperfusión tisular, se reduce el suministro de oxígeno renal y se genera un gradiente de oxígeno relativamente normal como mecanismo compensatorio para preservar la función renal en lo posible, lo cual implica que las enzimas prolinas hidroxilasas encargadas de la degradación de la FIH- α permanezcan activas a pesar de la hipoxia, suprimiendo la producción de EPO¹⁴.

Por otra parte, la ERC se caracteriza no solo por alteraciones hemodinámicas, sino también por un estado inflamatorio crónico. Este ambiente inflamatorio está dado por la elevación de varias citocinas proinflamatorias, como las interleucinas (IL) 1 α y 1 β , el factor de crecimiento transformante β y el factor de necrosis tumoral α ¹⁵, las cuales tienen el potencial de inhibir directamente la producción de EPO inducida por la hipoxia. Este freno puede ocurrir por varios mecanismos, incluyendo la supresión directa de la transcripción del gen EPO, la alteración de la señalización de FIH o la interferencia en la proliferación y la maduración de las células precursoras eritroides en la médula ósea¹⁶.

Otro factor dado por la inflamación crónica es la producción excesiva de hepcidina, hormona peptídica que regula negativamente la homeostasis del hierro. El aumento de la hepcidina limita la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, lo que puede contribuir a la anemia de la inflamación comúnmente observada en los pacientes con ERC¹⁷.

El manejo de la anemia en la ERC ha experimentado una evolución significativa a lo largo del tiempo, reflejando los avances en la comprensión científica y el desarrollo de nuevas terapias. Desde los inicios con suplementos orales de hierro hasta el uso de terapias más avanzadas como los agentes estimulantes de la eritropoyesis, los suplementos de hierro intravenoso y los inhibidores de la acción de las prolinas hidroxilasas, el tratamiento de la anemia en la ERC ha buscado mejorar la calidad de vida y reducir la morbimortalidad asociada con esta condición.

En conclusión, la anemia y la inflamación son dos aspectos fundamentales de la ERC que tienen un impacto significativo en la salud y la calidad de vida de los pacientes. Comprender la fisiopatología subyacente de la anemia y la inflamación en la ERC es crucial para el desarrollo de estrategias de tratamiento efectivas y para mejorar los resultados clínicos de los pacientes.

Impacto de la HV-HDF en la inflamación y la anemia, y su relación con el sistema cardiovascular

La relación entre la HDF y la anemia ha sido objeto de diversos estudios observacionales y cruzados, que han notado que los pacientes en HDF presentan menos anemia o una mejor respuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis. Esto podría deberse a la eliminación significativa de moléculas proinflamatorias de tamaño mediano, incluidas la B2-microglobulina y la hepcidina, lo cual facilita también la movilización del hierro¹⁸. Un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, cruzado y multicéntrico italiano encontró una reducción del 29% en el uso de EPO, al igual que una disminución de la dosis de aplicación¹⁹, y dos estudios prospectivos de la misma región, REDERT y RISCVID, demostraron una reducción en el índice de resistencia a la EPO, correlacionándose con el impacto sobre el estado inflamatorio medido por la IL-6, así como una mejor utilización de las reservas de hierro en los pacientes que recibieron HDF^{20,21}.

De otro lado, la investigación publicada hasta la fecha, que incluye ensayos aleatorizados y metaanálisis sobre el beneficio de la HDF en el proceso inflamatorio crónico, han demostrado una reducción significativa en diferentes biomarcadores de apoptosis celular acelerada, activación celular (CD14-CD16)²², mediadores inflamatorios (IL-6) y proteínas de fase aguda (proteína C reactiva)^{23,24}, al igual que una mejoría de la disfunción endotelial después de 3 meses de estar bajo la modalidad de HDF, tanto en adultos como en niños^{25,26}. Otros estudios han evidenciado una disminución de la velocidad de la onda de pulso, atenuando la rigidez vascular y con menos arritmias²⁷.

Con lo anterior expuesto, es razonable pensar que la HV-HDF mitiga los procesos inflamatorios, facilita la eliminación de agentes vasculopáticos y genera factores cardioprotectores directos e indirectos, elementos fundamentales en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares, que detallaremos a continuación (Fig. 1).

Se han documentado múltiples potenciales toxinas cardíacas, entre las que destacan la β 2-microglobulina²⁸, las cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 y las toxinas urémicas unidas a proteínas, como el sulfato de indoxilo y el sulfato de p-cresilo^{29,30}.

La acumulación de β 2-microglobulina se ha relacionado con amiloidosis secundaria, enfermedad cardiovascular, desnutrición, infecciones e inflamación, que

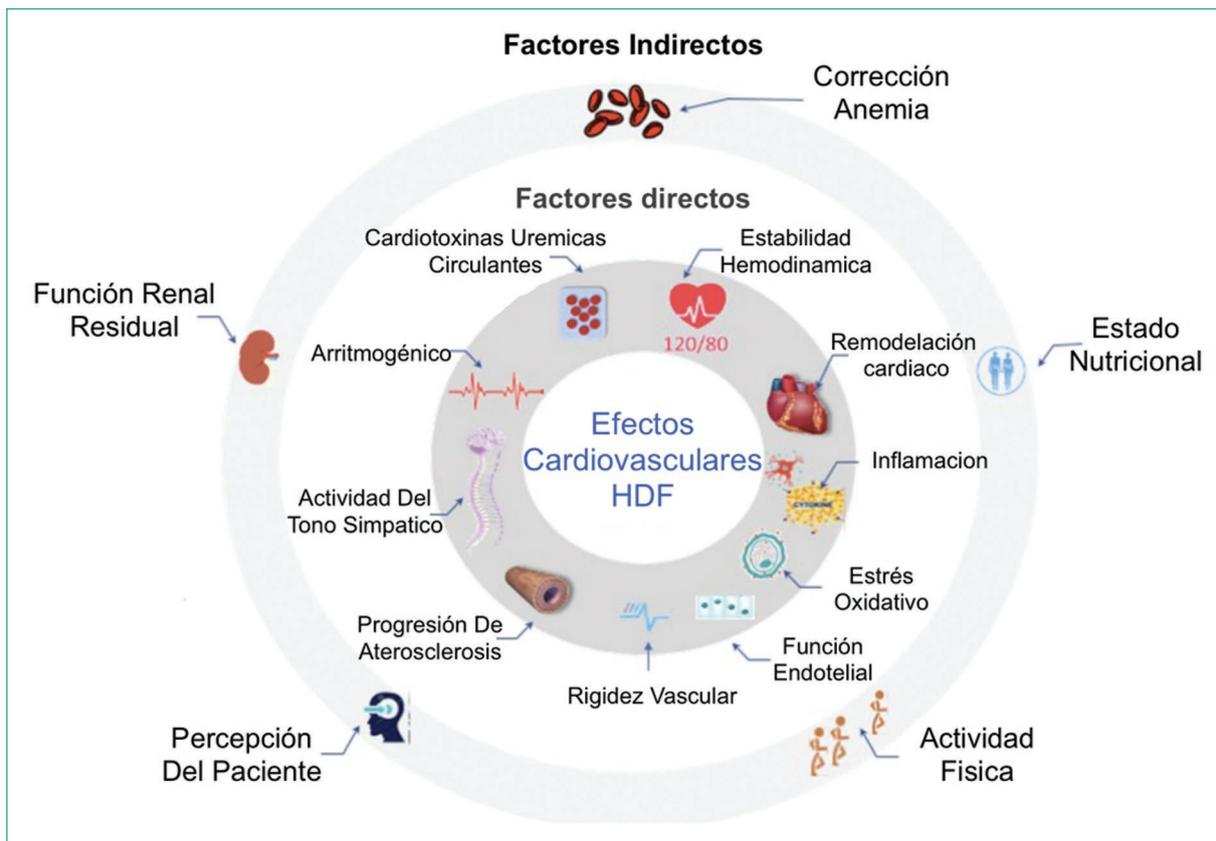


Figura 1. Factores y mecanismos implicados en la protección cardiovascular en pacientes tratados con hemodiafiltración de alto volumen (*adaptada de Canaud et al. 2022³⁷*).

podrían impactar la supervivencia de los pacientes en diálisis. Diversos estudios prospectivos han demostrado la superioridad de la HDF sobre la hemodiálisis (de bajo o alto flujo) en la eliminación eficaz de la β 2-microglobulina³¹, presentando una tasa de reducción por sesión del 75-90% y una eliminación de masa aproximada de 150 mg, sustancialmente mayor en comparación con la hemodiálisis³².

Las cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas desempeñan un papel crucial al interactuar con los linfocitos B y activar la función de los neutrófilos, contribuyendo así a un estado inflamatorio crónico. Este estado inflamatorio sostenido incrementa el riesgo de infecciones bacterianas y la calcificación vascular, subrayando la importancia de su eliminación efectiva mediante la HV-HDF, como se ha reportado en varios estudios³³.

Por otro lado, diferentes investigaciones han establecido una correlación entre los niveles circulantes de factor de crecimiento de fibroblastos 23 en pacientes sometidos a diálisis y un aumento en la mortalidad por todas las causas³⁴, destacando la capacidad de la HDF

para reducir de manera más efectiva las concentraciones de dicho factor en comparación con la hemodiálisis, según se observó en subgrupos específicos del estudio CONTRAST³⁵.

Finalmente, aunque las toxinas urémicas sulfato de indoxilo y sulfato de p-cresilo unidas a proteínas se han vinculado con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes en diálisis, los estudios muestran resultados mixtos en cuanto a la eficacia de la HDF y la hemodiálisis para su eliminación. No obstante, en ensayos pequeños y prospectivos se ha observado una disminución en las concentraciones de sulfato de indoxilo después de 6 semanas de tratamiento con HDF, en comparación con la hemodiálisis de bajo flujo, aunque sin cambios significativos en los niveles de sulfato de p-cresilo³⁶.

Este análisis detallado subraya la complejidad de los factores asociados a la gestión de toxinas urémicas en los pacientes con enfermedad renal y la necesidad de optimizar las estrategias de tratamiento dialítico para mejorar los resultados clínicos cardiovasculares con la HDF.

Por último, es de anotar que la HDF mejora la estabilidad hemodinámica por aumento de la resistencia vascular periférica total en relación con un balance térmico negativo y reclutamiento de líquido intersticial, al igual que una mejoría de la función endotelial como resultado de la reducción del estrés inflamatorio y oxidativo³⁷.

Conclusiones y recomendaciones académicas con el uso de HV-HDF

Mejora en la eliminación de toxinas urémicas

Aunque la HV-HDF ha demostrado ser prometedora en la mejora de los resultados de los pacientes con ERC, es imperativo centrarse en la optimización de la eliminación de toxinas urémicas.

Investigación dirigida a toxinas específicas: es esencial identificar las toxinas unidas a proteínas y otras moléculas que no se eliminan eficazmente mediante las técnicas actuales. La investigación debe dirigirse a comprender mejor el perfil de estas toxinas y su impacto en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con ERC.

Desarrollo de tecnologías avanzadas: hay que invertir en el desarrollo de nuevos materiales de membrana y en la exploración de estrategias de filtración innovadoras. Estos avances podrían mejorar significativamente la capacidad de eliminación de toxinas con las técnicas de HDF.

Personalización del volumen de convección

Determinar el volumen de convección óptimo para diferentes pacientes es fundamental para maximizar la eficacia del tratamiento y minimizar los riesgos.

Desarrollo de estudios que permitan generar protocolos estandarizados: se deben establecer guías clínicas basadas en las características individuales de los pacientes, incluyendo la función renal residual, el sexo, la edad y la comorbilidad (diabetes, enfermedades coronarias), que impacten la sobrevida de los pacientes con diálisis.

Promoción de la adopción global de la HV-HDF

La adopción de la HV-HDF varía significativamente en diferentes regiones del mundo, siendo más común en Europa y Japón.

Esforzarse por la igualdad en el acceso al tratamiento: es crucial abordar las barreras a la adopción global, incluyendo la asequibilidad, la accesibilidad a los equipos necesarios y las disparidades en las infraestructuras de salud. Las políticas de salud pública y los esfuerzos de las organizaciones internacionales pueden desempeñar un papel clave en la expansión del acceso a esta terapia.

Fomentar la colaboración internacional y el intercambio de conocimientos: las plataformas de colaboración global pueden facilitar el intercambio de innovaciones tecnológicas, estrategias clínicas y mejores prácticas. Estas iniciativas contribuirán en gran medida a la estandarización de los procedimientos y a mejorar los resultados de los pacientes en todo el mundo.

En conclusión, la HV-HDF representa un avance significativo en el tratamiento de la ERC, con el potencial de mejorar sustancialmente los resultados de los pacientes. Sin embargo, para maximizar su impacto se requiere un enfoque coordinado que aborde tanto las limitaciones tecnológicas como los desafíos en su implementación y adopción global. Con la investigación dirigida, la innovación tecnológica y una colaboración internacional robusta, podremos avanzar hacia un futuro en el que todos los pacientes con ERC tengan acceso a los tratamientos más efectivos y personalizados disponibles.

Contribuciones de los autores

LAV, JA y EH, escribieron el primer borrador. LAV y AV realizaron la revisión y los ajustes al manuscrito solicitados por los revisores.

Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento externo.

Conflicto de intereses

LAV, JA y EH son empleados a tiempo parcial o completo de Fresenius Medical Care. Sin embargo, Fresenius Medical Care no participó en el diseño ni en la realización del artículo.

Bibliografía

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-22.
2. Zhang S, Ren HF, Du RX, Sun WL, Fu ML, Zhang XC. Global, regional, and national burden of kidney dysfunction from 1990 to 2019: a systematic analysis from the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health*. 2023;23:1218.

3. Bello AK, Okpechi IG, Levin A, Ye F, Saad S, Zaidi D, et al. ISN–Global Kidney Health Atlas: a report by the International Society of Nephrology: an assessment of global kidney health care status focussing on capacity, availability, accessibility, affordability and outcomes of kidney disease. Brussels, Belgium: International Society of Nephrology; 2023. (Consultado el 10-03-2024.) Disponible en: https://www.theisn.org/wp-content/uploads/media/ISN%20Atlas_2023%20Digital_REV_2023_10_03.pdf
4. 2023 ISN-GKHA (Global Kidney Health Atlas) Regional Slides Presentations. (Consultado el 10-03-2024.) Disponible en: https://www.theisn.org/wp-content/uploads/2023/08/ISN-GKHA-2023_Narrative_Script_Latin-America_v0.1.pdf.
5. Yotsueda R, Tanaka S, Taniguchi M, Fujisaki K, Torisu K, Masutani K, et al. Hemoglobin concentration and the risk of hemorrhagic and ischemic stroke in patients undergoing hemodialysis: the Q-cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:856-64.
6. Hörl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:291-301.
7. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39:84-92.
8. Nowak KL, Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? *Semin Dial*. 2018;31:388-97.
9. Chawla LS, Krishnan M. Causes and consequences of inflammation on anemia management in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2009;13:222-34.
10. Pedreros-Rosales C, Jara A, Lorca E, Mezzano S, Pecoito-Filho R, Herrera P. Unveiling the clinical benefits of high-volume hemodiafiltration: optimizing the removal of medium-weight uremic toxins and beyond. *Toxins*. 2023;15:531.
11. Ku E, Del Vecchio L, Eckardt KU, Haase VH, Johansen KL, Nangaku M, et al. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2023;104:655-80.
12. Pan X, Suzuki N, Hirano I, Yamazaki S, Minegishi N, Yamamoto M. Isolation and characterization of renal erythropoietin-producing cells from genetically produced anemia mice. *PLoS One*. 2011;6:e25839.
13. Marsch E, Demandt JAF, Theelen TL, Tullemans BME, Wouters K, Boon MR, et al. Deficiency of the oxygen sensor prolyl hydroxylase 1 attenuates hypercholesterolaemia, atherosclerosis, and hyperglycaemia. *Eur Heart J*. 2016;37:2993-7.
14. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in chronic kidney disease: from pathophysiology and current treatments, to future agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:642296.
15. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease — what have we learned in 10 years? *Semin Dial*. 2010;23:498-509.
16. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med*. 2019;381:1148-57.
17. Nakanishi T, Kimura T, Kuragano T. The hepcidin-anemia axis: pathogenesis of anemia in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2019;198:124-34.
18. Rosati A, Ravaglia F, Panichi V. Improving erythropoiesis stimulating agent hyporesponsiveness in hemodialysis patients: the role of hepcidin and hemodiafiltration online. *Blood Purif*. 2018;45:139-46.
19. Pedrini LA, Comelli M, Ruggiero P, Feliciani A, Manfrini V, Cozzi G, et al. Mixed hemodiafiltration reduces erythropoiesis stimulating agents requirement in dialysis patients: a prospective randomized study. *J Nephrol*. 2020;33:1037-48.
20. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2337-43.
21. Panichi V, Scatena A, Rosati A, Giusti R, Ferro G, Malagnino E, et al. High-volume online haemodiafiltration improves erythropoiesis-stimulating agent (ESA) resistance in comparison with low-flux bicarbonate dialysis: results of the REDERT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:682-9.
22. Carracedo J, Merino A, Noguerras S, Carretero D, Berdud I, Ramírez R, et al. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+CD16+ monocyte-derived dendritic cells: a prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2315-21.
23. den Hoedt CH, Bots ML, Grooteman MPC, van der Weerd NC, Mazairac AHA, Penne EL, et al. Online hemodiafiltration reduces systemic inflammation compared to low-flux hemodialysis. *Kidney Int*. 2014;86:423-32.
24. Ağbaş A, Canpolat N, Çalıřkan S, Yılmaz A, Ekmekçi H, Mayes M, et al. Hemodiafiltration is associated with reduced inflammation, oxidative stress and improved endothelial risk profile compared to high-flux hemodialysis in children. *PLoS One*. 2018;13:e0198320.
25. Bellien J, Fréguin-Bouilland C, Joannidès R, Hanoy M, Rémy-Jouet I, Monteil C, et al. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:414-22.
26. Shroff R, Smith C, Ranchin B, Bayazit AK, Stefanidis CJ, Askiti V, et al. Effects of hemodiafiltration versus conventional hemodialysis in children with ESKD: the HDF, Heart and Height Study. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:678-91.
27. Charitaki E, Belman D, Davenport A. Treatment with haemodiafiltration stabilises vascular stiffness (measured by aortic pulse wave velocity) compared to haemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2014;128:185-91.
28. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, Roumelioti ME, Shaffi K, Singh PP, et al. Rediscovering beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:73.
29. Milovanova LY, Dobrosmyslov IA, Milovanov YS, Taranova MV, Kozlov VV, Milovanova SY, et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23)/soluble Klotho protein (sKlotho)/sclerostin glycoprotein ratio disturbance is a novel risk factor for cardiovascular complications in ESRD patients receiving treatment with regular hemodialysis or hemodiafiltration. *Ter Arkh*. 2018;90:48-54.
30. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic targets. *Toxins (Basel)*. 2021;13:142.
31. Roumelioti ME, Trietley G, Nolin TD, Ng YH, Xu Z, Alaini A, et al. Beta-2 microglobulin clearance in high-flux dialysis and convective dialysis modalities: a meta-analysis of published studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1025-39.
32. Ward RA, Greene T, Hartmann B, Samtleben W. Resistance to inter-compartmental mass transfer limits beta2-microglobulin removal by post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int*. 2006;69:1431-7.
33. Bourguignon C, Chenine L, Bargnoux AS, Leray-Moragues H, Canaud B, Cristol JP, et al. Hemodiafiltration improves free light chain removal and normalizes κ/λ ratio in hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2016;29:251-7.
34. Bouma-de Krijger A, de Roij van Zijdewijn CLM, Nubé MJ, Grooteman MPC, Vervloet MG, CONTRAST Study Group. Change in FGF23 concentration over time and its association with all-cause mortality in patients treated with haemodialysis or haemodiafiltration. *Clin Kidney J*. 2021;14:891-7.
35. Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AHA, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1087-96.
36. Krieter DH, Hackl A, Rodriguez A, Chenine L, Moragues HL, Lemke HD, et al. Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:212-8.
37. Canaud B, Blankestijn PJ, Grooteman MPC, Davenport A. Why and how high volume hemodiafiltration may reduce cardiovascular mortality in stage 5 chronic kidney disease dialysis patients? A comprehensive literature review on mechanisms involved. *Semin Dial*. 2022;35:117-28.

Impacto de la hemodiafiltración en línea en el metabolismo óseo mineral y el estado nutricional

Impact of on-line hemodiafiltration on bone mineral metabolism and nutritional status

Jorge O. Quinchuela^{1*}, Gabriela V. Tamayo² y Jadira N. Benavides³

¹Servicio de Hemodiálisis Clínica Dialcentro, Fresenius Medical Care, Quito; ²Servicio de Hemodiálisis Clínica Sermens, Fresenius Medical Care, Quito; ³Servicio de Hemodiálisis Clínica Dialibarra, Fresenius Medical Care, Ibarra. Ecuador

Resumen

Se han reportado múltiples beneficios debidos al transporte convectivo. En la actualidad tenemos resultados diversos en cuanto a la ventaja de la hemodiafiltración en línea de alto volumen sobre la hemodiálisis de alto flujo en cuanto a su contribución en mejorar el metabolismo óseo mineral. La evidencia es significativa en el incremento de la eliminación del fósforo con membranas de alto flujo en comparación con las de bajo flujo. Respecto al estado nutricional sí se obtienen resultados a favor de la hemodiafiltración en línea de alto volumen, debido a la remoción de moléculas de mayor tamaño que conlleva múltiples beneficios asociados al mejor control del estado urémico e inflamatorio, y ventajas propias de la terapia, lo que contribuye a la disminución de la morbimortalidad.

Palabras clave: Hemodiafiltración en línea de alto volumen. Metabolismo óseo mineral. Estado nutricional.

Abstract

Multiple benefits have been reported due to convective transport. Currently we have mixed results regarding the advantage of high-volume online hemodiafiltration over high-flux hemodialysis in terms of its contribution to improving bone mineral disorder. The evidence is significant in the increase in phosphorus removal with high flux membranes compared to low flux membranes. Regarding nutritional status, results are obtained in favor of high-volume online hemodiafiltration, due to the removal of larger molecules that entails multiple benefits associated with better control of the uremic and inflammatory state, and advantages of the therapy, which which contributes to the reduction of morbidity and mortality.

Keywords: High-volume online hemodiafiltration. Bone mineral disorder. Nutritional condition.

*Correspondencia:

Jorge O. Quinchuela
E-mail: jorge.qh02@gmail.com

Fecha de recepción: 29-02-2024
Fecha de aceptación: 11-03-2024
DOI: 10.24875/NEFRO.M24000027

Disponible en internet: 10-06-2024
Nefro Latinoam. 2024;Supl. 1:36-42
www.nefrologialatinoamericana.com

2444-9032/© 2024 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Efectos en el metabolismo óseo-mineral

Introducción

La progresión de la enfermedad renal crónica conlleva un deterioro de la homeostasis mineral con cambios en los niveles de fósforo, calcio, hormona paratiroidea (PTH) y 1,25-dihidroxitamina D. Las alteraciones de estos parámetros conducen a enfermedad ósea y calcificaciones extraóseas, asociadas con un incremento en la morbilidad y la mortalidad.

La ingesta promedio de fósforo en la dieta es de unos 1000-1500 mg/día, de los que se absorbe un 50-60%, y debido a la inadecuada excreción se produce un balance positivo, agravado cuando se aporta vitamina D para el manejo del hiperparatiroidismo secundario, ya que aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo¹. La inflamación y la enfermedad mineral ósea asociadas a la enfermedad renal pueden ser bidireccionales y auto-perpetuarse; por ejemplo, unos niveles elevados de fosfato influyen negativamente en el recambio óseo mediado por la PTH en la vía RANK-L, ejerciendo un efecto en la osteoclastogénesis o mediante estímulo de la inflamación. Otro marcador es el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), que se eleva sobre todo en estadios avanzados y se asocia con alta mortalidad, provocando hipertrofia ventricular izquierda y secreción de interleucina 6 (IL-6) y de proteína C reactiva (PCR).

Efectos de la hemodiafiltración en línea en el metabolismo óseo mineral

La hemodiálisis convencional elimina 900 mg de fósforo por sesión, y con hemodiafiltración la remoción aumenta de 1030 a 1700 mg por tratamiento. Sin embargo, el fósforo es eliminado principalmente por difusión, por lo que es dependiente de la concentración en el plasma. Debemos tener en cuenta que la reserva de fósforo es principalmente intracelular; el fósforo no es eliminado eficientemente porque depende de la movilización de este desde las fuentes intracelulares al plasma, existiendo un alto rebote posdiálisis por esta movilización del espacio intracelular o del hueso inducido por la remoción intradialítica^{1,2}. Con las terapias continuas y la diálisis nocturna hay evidencia de mejora de la remoción del fósforo en comparación con otras técnicas, disminuyendo la necesidad de quelantes y los niveles de calcio, y siendo el tiempo de diálisis un factor de impacto en los resultados³.

En la hemodiafiltración en línea (HDF-OL), la eliminación de toxinas urémicas de mayor peso molecular

aumenta por la capacidad convectiva, ocurriendo la mayor eliminación del fósforo en las primeras 2 horas del tratamiento. La evidencia ha demostrado resultados diversos comparando HDF-OL frente a hemodiálisis de alto flujo (HDAF) en la eliminación del fósforo, a diferencia de los resultados encontrados a favor de la HDF-OL cuando se compara con la hemodiálisis de bajo flujo (HDBF)³⁻⁵ (Tabla 1). En el estudio CONTRAST, que comparó la HDF-OL y la HDBF, se observó que las concentraciones séricas de fosfato prediálisis se redujeron un 6% a los 6 meses de tratamiento con HDF-OL, y además el porcentaje de pacientes que llegó a la meta de valores de fósforo prediálisis aumentó del 64% al 74%⁶. En el estudio HDFit también se encontró una reducción en la concentración de fósforo (-0.4 mg/dl a los 3 meses; $p < 0.05$), así como en un subanálisis de este que mostró una reducción del fósforo a los 3 meses de la terapia (-0.4 mg/dl; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: -0.8 a -0.12) y una tendencia a disminuir a los 6 meses (-0.3 mg/dl; IC95%: -0.7 a 0.002)⁷. En el trabajo de Lornoy W. et al.⁸, la eliminación de fósforo se encuentra incrementada en un 15-20% en comparación con la hemodiálisis convencional, sin hallar diferencias significativas en el porcentaje de rebote a los 60 minutos entre ambas modalidades; el beneficio logrado con la HDF-OL en la mayor eliminación de fósforo ha sido mayormente observable a mediano plazo independientemente de la dosis de diálisis, la dosis de quelantes del fósforo y la ingesta de proteínas en la dieta. En este mismo contexto, Rodríguez et al.⁵ llevaron a cabo un estudio en el que se controló la dieta de los participantes y se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la concentración sérica del fósforo entre los grupos de HDF-OL y HDAF a partir del tercer mes en HDF-OL, observando además un incremento de la fracción de eyección y de la masa miocárdica, logrando un impacto en la reducción de la morbimortalidad de causa cardiovascular al reducir la actividad del cotransportador sodio-fósforo en la superficie de las células del músculo liso vascular, provocando una disminución en la rigidez vascular⁴. En el estudio de Švára et al.⁹ se señala que al incrementar la difusibilidad de los dializadores de alto flujo aumenta de manera significativa la eliminación dialítica del fósforo; sin embargo, la adición de convección, como en la modalidad de HDF-OL, no conduce a un beneficio adicional en comparación con la HDAF, sin encontrar diferencias significativas en la media de eliminación de fósforo. En el estudio ESHOL no se encontraron cambios significativos en el fosfato sérico, el calcio y la PTH entre ambos

Tabla 1. Evidencia de los ensayos clínicos sobre el efecto de la HDF-OL en el metabolismo óseo mineral

	TURKISH OL-HDF ¹⁵	CONTRAST ⁶ , estudio inicial	ESHOL ⁸	CONVINCE ¹⁴	Efectos a corto plazo en HDF-OL en el control del fósforo, CONTRAST ⁶	Riesgo de mortalidad en pacientes con HDF-OL, Fresenius Medical Care Ecuador ¹⁰	Efectos de HDF-OL y HDHF en el control del fósforo, la estructura y la función cardiaca en ERC ⁵
Países donde se realizó el estudio	Turquía	Países Bajos, Canadá, Noruega	España (Cataluña)	Ocho países europeos	Países Bajos, Canadá, Noruega	Ecuador	México
N.º participantes	782	714	906	1360	493	4281	24
Tipo de estudio	Prospectivo multicéntrico, abierto	Prospectivo, controlado, aleatorizado	Prospectivo aleatorizado, abierto	Prospectivo aleatorizado, abierto	Prospectivo, controlado, aleatorizado	Descriptivo, retrospectivo, multicéntrico, observacional	Aleatorizado, prospectivo
Grupos de comparación	HDAF vs. HDF posdilución	HDF posdilución vs. HDBF	HDAF vs. HDF-OL	HDAF vs. HDF-OL	HDF-OL vs. HDAF	HDAF vs. HDF-OL	HDAF vs. HDF-OL
Tiempo de seguimiento	24 a 39 meses	3 años y 4 meses	3 años	2.5 años	6 meses	3 años y 7 meses	3 meses
Hallazgos en metabolismo óseo mineral	Valores prediálisis de calcio, fósforo y PTH similares en ambos grupos	No hubo diferencias significativas en fósforo	Concentraciones séricas de fósforo, calcio, PTH y quelantes no difirieron entre ambos grupos	Valores prediálisis de fósforo similares en ambos grupos	El fósforo prediálisis disminuyó en HDF-OL. No hubo diferencias en calcio. Disminuyó el uso de quelantes del fósforo, el número de tabletas, en HDF-OL	Valores de calcio, fósforo y PTH más altos en HDF-OL, pero dentro del objetivo Dosis de carbonato de calcio más altas y dosis más bajas de calcitriol en el grupo de HDF-OL	Concentración sérica de fósforo al tercer mes más baja en HDF-OL. Mayor eliminación del fósforo plasmático, mayor fracción de eyección (p significativa)

ERC: enfermedad renal crónica; HDF: hemodiafiltración; HDF-OL: hemodiafiltración en línea; HDAF: hemodiafiltración de bajo flujo; PTH: hormona paratiroidea.

grupos de tratamiento¹⁰. Movilli et al.⁴ compararon HDF-OL frente a HDBF y encontraron que las concentraciones de calcio se mantuvieron estables en ambos grupos, pero sí hubo una disminución de la PTH en el grupo de HDF-OL. En el estudio PAN THAMES, que comparó la HDF-OL y la HDAF, el calcio fue más bajo en el grupo de HDF-OL, considerando que la concentración del líquido de diálisis utilizada en este grupo fue más baja, al igual que la del líquido de sustitución, que solo contenía 1.26 mmol/l de calcio; en relación a la PTH, no se encontraron diferencias significativas¹.

Otra cuestión de interés a considerar es la población pediátrica. En los niños con enfermedad renal crónica en diálisis, la falta de crecimiento es un grave problema, que incluso puede persistir a pesar del tratamiento con hormona del crecimiento recombinante. Se ha demostrado que la HDF-OL de 3 horas, 6 días a la semana, logra incrementar la velocidad media de crecimiento¹¹; así se evidenció también en un análisis *post hoc* del estudio 3H que los niños en HDF-OL tuvieron una relación FAL ósea/TRAP5B incrementada comparada con niños sanos, independientemente del tratamiento con hormona del crecimiento, en comparación con la hemodiálisis convencional. Finalmente se ha propuesto que los niños en HDF-OL presentan un perfil inflamatorio atenuado, aumento de la formación ósea, concentraciones de esclerostina estables y proporciones más bajas de FGF-23/klotho en comparación con aquellos en HD convencional¹¹.

Conclusión

Hay pocos estudios disponibles sobre los efectos de la HDF-OL en el metabolismo fosfocálcico como resultado primario, pero la relación sigue siendo controversial, debido a la presencia de múltiples factores de confusión, como la dieta de los pacientes, el diferente uso de quelantes del fósforo, así como el complejo metabolismo y comportamiento del fósforo durante la diálisis y el rebote posdiálisis.

Efectos en el estado nutricional

Introducción

Los procesos inflamatorios recurrentes o crónicos son comunes en los pacientes con enfermedad renal crónica⁵, como consecuencia de múltiples factores subyacentes, incluidos el medio urémico, los niveles elevados de citocinas proinflamatorias, el estrés oxidativo y la pérdida de proteínas y de energía. La inflamación crónica

silente es una clara situación de riesgo de déficit nutricional. Esta asociación, conocida como síndrome de malnutrición, inflamación y arteriosclerosis (MIA), tiene una importante influencia en la aceleración del proceso arteriosclerótico y en la morbilidad de causa cardiovascular de los pacientes en diálisis¹².

La desnutrición es el resultado de la uremia y las complicaciones que conllevan un alto catabolismo; algunos de estos estados son subclínicos o por subdiálisis prolongada. La anorexia se ha relacionado con la acumulación de toxinas urémicas, trastornos hormonales y endocrinos involucrados en la falta de apetito, y trastornos del gusto y gastrointestinales. El sobrepeso y la obesidad se asocian a un mayor riesgo cardiovascular y mayor mortalidad en la población general, pero existen datos controversiales en pacientes en diálisis. Las adipocinas (leptina y adiponectina) producidas en los adipocitos desempeñan un papel en dicho proceso, así como los parámetros inflamatorios (PCR e IL-6).

Los datos del United States Renal Data System (USRDS) y del estudio DOPPS confirman que los pacientes en diálisis desnutridos tienen un mayor riesgo de mortalidad. Describen que por cada unidad de disminución en el índice de masa corporal (IMC) el riesgo de muerte cardiovascular aumenta un 6%, y que 1 g/dl de caída en la albúmina se asocia con un aumento del 39% en el riesgo de muerte por causa cardiovascular. En el estudio DOPPS, además, se observó que los pacientes con un IMC bajo (≤ 21 kg/m²) y creatinina en sangre elevada (≥ 10.5 mg/dl) tenían menos riesgo de mortalidad que aquellos con el mismo IMC y creatinina más baja (≤ 7.5 mg/dl)¹³. En el estudio CONVINCENCE se describe un menor riesgo de mortalidad en los pacientes con valores más altos de creatinina y de albúmina¹⁴.

Efectos de la HDF-OL en el estado nutricional

Algunos estudios indican que la HDF-OL, al producir un menor estado proinflamatorio y catabólico con respecto a la hemodiálisis convencional, mejora el apetito, estimula la ingesta proteica y, entre otros beneficios, ayuda a disminuir las restricciones dietéticas por la mayor capacidad de depuración de toxinas como la leptina (Fig. 1).

Marcadores nutricionales/inflamatorios

En cuanto a la albúmina, existen estudios en los que no se observan ventajas de la HDF-OL en los parámetros nutricionales, como el estudio ESHOL, en el que

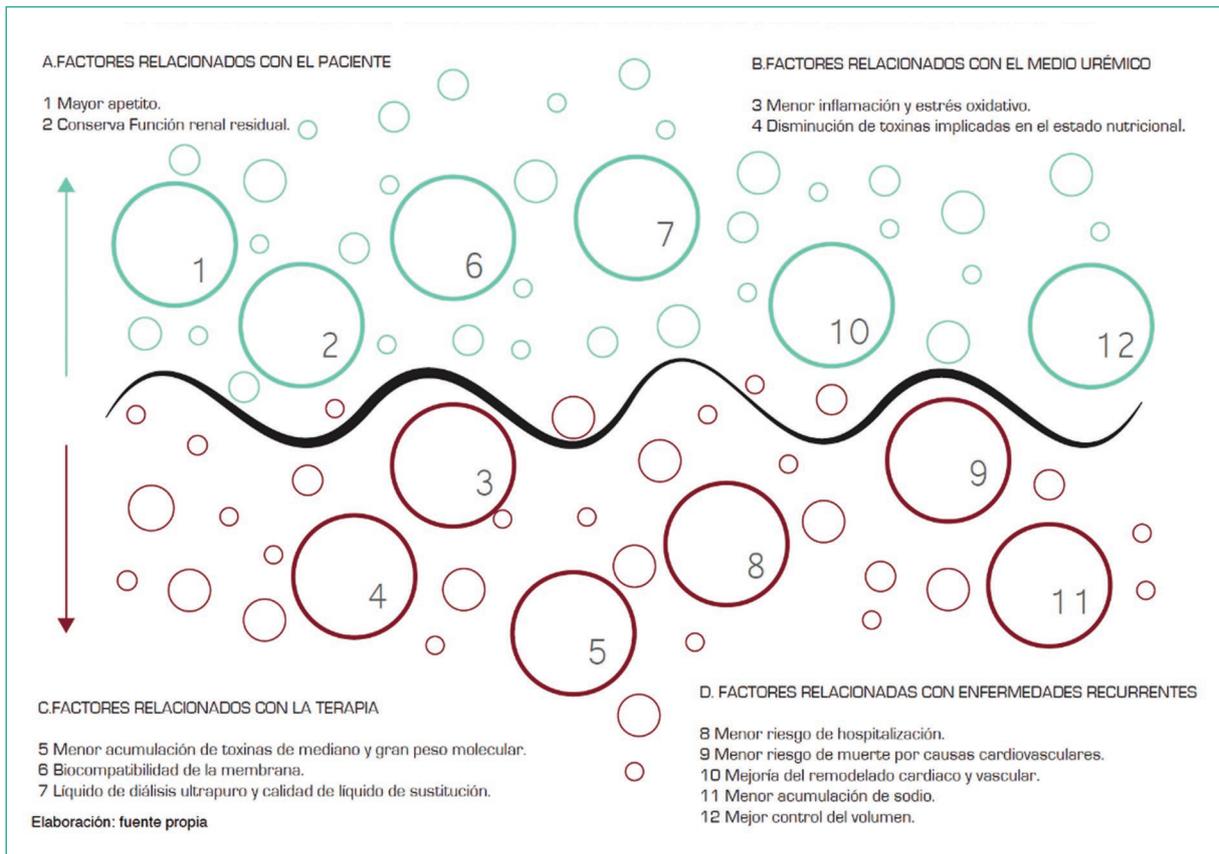


Figura 1. Factores relacionados con la malnutrición que mejoran en HDF-OL.

se encontró que, a pesar de los buenos resultados en la reducción de la mortalidad con HDF-OL, los parámetros nutricionales, como la creatinina sérica, el peso seco y la albúmina plasmática, no mostraron diferencias significativas entre los grupos de HDF-OL y de HDAF; es más, la albúmina plasmática tuvo una reducción significativa a lo largo del estudio con ambos tipos de tratamiento¹⁰. De modo similar, los estudios TURCO, FRENCHIE y PESET tampoco encontraron diferencias en los valores de albúmina en los pacientes en HDF-OL; en el caso de la prealbúmina, se encontró una tendencia a disminuir de manera significativa en el estudio FRENCHIE, y en el estudio PESET no hubo diferencias significativas entre ambas modalidades¹⁵⁻¹⁷. En el estudio CONTRAST, la albúmina sérica disminuyó significativamente en ambos grupos de tratamiento, sin diferencias entre ellos⁶. La pérdida de albúmina en el dializado se relaciona con la presión transmembrana y el volumen total de sustitución. La optimización del volumen de sustitución permite una mejor eliminación de toxinas urémicas y una mayor supervivencia, pero

puede provocar un aumento de la pérdida de albúmina en el dializado, aunque no parece tener consecuencias nocivas en el estado nutricional¹⁸. En la HDF-OL se puede tener una pérdida en el rango de 2-3 g de albúmina por sesión; sin embargo, algunos estudios¹⁸ han demostrado que la cantidad de pérdida de albúmina por sesión depende del tipo de dializador usado. Según algunos estudios¹⁹, la pérdida de albúmina en el dializado no mostró correlación con la concentración sérica prediálisis ni durante diálisis, y tampoco con los altos volúmenes convectivos, puesto que la síntesis interdiálisis de proteínas parece ser suficiente para compensar las pérdidas de albúmina en el dializado sin desarrollar hipoalbuminemia. Así mismo, en otros estudios se describe que la pérdida de albúmina no estuvo relacionada con otros parámetros nutricionales ni con los resultados de bioimpedancia¹⁹. La pérdida de albúmina no debería considerarse como un efecto negativo de la terapia, ya que muchas toxinas urémicas están ligadas a proteínas, y altos volúmenes convectivos se han asociado a la pérdida de estas toxinas. Pese a estos resultados,

hay mucha evidencia sobre la seguridad de la HDF-OL. En el estudio PESET, que comparó la HDF-OL frente a la HDAF, se demostró una mejor tasa de catabolismo proteico normalizado como indicador de la ingesta proteica en la HDF-OL, y no se observó una disminución estadísticamente significativa de la albúmina¹⁷. La HDF-OL se ha relacionado con una reducción de los valores de PCR, como en el estudio CONTRAST, en el que hubo una disminución de la PCR de 1 mg/l a los 3 años en el grupo de HDF-OL. Al igual ocurrió en el estudio PESET, en el que se observó una disminución de la PCR (-13,31 mg/l) a los 12 meses. Datos contradictorios se mencionan en un subanálisis del estudio ESHOL, que no encontró diferencias en la PCR en ambos grupos⁸.

Composición corporal

Los parámetros de valoración nutricional se comportan de manera diferente en los pacientes en diálisis, debido a los súbitos cambios en el volumen corporal. La mayoría de la evidencia científica destaca el beneficio de la HDF-OL en cuanto al estado nutricional y la composición corporal. El estudio PESET encontró beneficios en el grupo de HDF-OL en la preservación de la masa magra y la masa celular corporal, sobre todo a los 12 meses de tratamiento, así como un incremento del ángulo de fase¹⁷.

Fuerza y masa muscular

Se ha creado un índice de fuerza máxima ajustado al IMC en pacientes tratados con HDF-OL, encontrando una correlación positiva con los niveles de albúmina, fósforo, vitamina D, masa de tejido magro y Kt/V (K = aclaramiento; t = tiempo; V= volumen de distribución de urea). En el estudio de Schiffl et al.²⁰, en el que se cambió de HDBF a HDAF y a HDF-OL, se observó un incremento en la circunferencia del músculo superior del brazo en el grupo de HDF-OL.

Perfil lipídico y vitaminas

Los pacientes con enfermedad renal crónica sufren cambios en el metabolismo de los lípidos. La manifestación más típica es la dislipidemia mixta o aterogénica, con predominio de hipertrigliceridemia asociada con niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pueden asumir características proaterogénicas; entre las razones de ello se encuentran la inflamación,

la desnutrición y la hipoalbuminemia presentes en muchos de estos pacientes. Se ha propuesto que, a mayor eficacia dialítica expresada con un mayor volumen convectivo (Kt/V), mayor reducción de beta-2 microglobulina y de cistatina C, lo que se asocia a niveles más altos de HDL-C, sugiriendo que la dosis convectiva puede estar relacionada con un perfil menos aterogénico¹². El proceso de diálisis puede eliminar numerosos nutrientes, como proteínas, glucosa, vitaminas hidrosolubles y otros componentes bioactivos. La relación de vitaminas hidrosolubles y HDF-OL indica que los déficits de vitaminas B y C son poco frecuentes en los pacientes con esta terapia y solo se produce en aquellos que no cumplen con la sustitución vitamínica posdiálisis²¹.

Conclusión

Actualmente la evidencia soporta la hemodiafiltración con altos volúmenes convectivos, dada la reducción en la mortalidad observada, y no hay suficientes datos para restringir la HDF-OL por la posible pérdida de nutrientes en el dializado. Con excepción de la albúmina, existe amplia evidencia del beneficio de la HDF-OL en cuanto a los parámetros nutricionales, la composición corporal y los indicadores de consumo proteico, en comparación con la HDAF.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Davenport A, Gardner C, Delaney M; Pan Thames Renal Audit Group. The effect of dialysis modality on phosphate control: haemodialysis compared to haemodiafiltration. *The Pan Thames Renal Audit. Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:897-901.
- Daugirdas JT. Comparison of measured vs kinetic-model predicted phosphate removal during hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37:2522-7.
- Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, Iodice C, Giannattaasio P, Andreucci M, et al. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenetic and clinical insights. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1046-54.
- Movilli E, Camerini C, Gaggia P, Poiatti P, Pola A, Viola BF, et al. Effect of post-dilutional on-line haemodiafiltration on serum calcium, phosphate and parathyroid hormone concentrations in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:4032-7.
- Rodríguez F, Aloha M, Ramón PS. Effects of high-efficiency postdilution online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis on serum phosphorus and cardiac structure and function in patients with end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:1373-8.
- Penne E, Weerd NC, Dorpel M, Grooteman M, Lévesque R, Bots M, et al. Effects of online hemodiafiltration on phosphate control: a result from the randomized controlled Convective Transport Study (CONTRAST). *Am J Kidney Dis.* 2010;55:77-87.
- Lima JD, Guedes M, Rodrigues SD, Flório ACS, Moreno AN, Barra AB, et al. High-volume hemodiafiltration decreases the pre-dialysis concentrations of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate compared to hemodialysis: a post-hoc analysis from the HDFit randomized controlled trial. *J Nephrol.* 2022;35:1449-56.
- Lornoy, W., De Meester J., Becauss I, Billiow, J., Van Malderen P., Van Pottelberge M. Impact of Convective Flow on Phosphorus Removal in Maintenance Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*, Vol 16, No 1 (January), 2006; pp 47-53
- Švára F, Lopot F, Valkovský I, Pecha O. Phosphorus Removal in Low-Flux Hemodialysis, High-Flux Hemodialysis, and Hemodiafiltration. *ASAIO Journal* 2016. 176-181.
- Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al; ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):487-97.
- Fischbach M, Terzic J, Menouer S. Daily online haemodiafiltration promotes match-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:867-73.
- Fischer DC, Smith C, De Zan F, Bacchetta J, Bakaloglu SA, Agbas A, et al. Hemodiafiltration is associated with reduced inflammation and increased bone formation compared with conventional hemodialysis in children: the HDF, Hearts and Heights (3H) study. *Kidney Int Rep.* 2021;6:2358-70.
- Camarero Temiño V. Estudio comparativo del estado nutricional y el estrés oxidativo en pacientes con hemodiálisis de alto flujo versus hemodiafiltración online. [Tesis doctoral]. Universidad de Valladolid, España; 2016. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/15886/Tesis748-160210.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, Strippoli GFM, Canaud B, Hegbrant J, et al.; CONVINCe Scientific Committee Investigators. Effect of hemodiafiltration or hemodialysis on mortality in kidney failure. *N Engl J Med.* 2023;389:700-9.
- Asci E, Toz H, Kircelli F, Yilmaz M, Hur E, Demirci MS, et al.; Turkish Online Haemodiafiltration Study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:192-202.
- Morena M, Jausset A, Chalabi L, Leray-Monragues H, Chenine L, Debure A, et al.; FRENCHIE Study Investigators. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to highflux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int.* 2017;91:1495-509.
- Molina P, Vizcaíno B, Molina MD, Beltrán S, González-Moya M, Mora A, et al. The effect of high-volume online haemodiafiltration on nutritional status and body composition: the ProtEin Stores prEservaTion (PESET) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1223-35.
- Pedreras C, Jara A, Lorca E, Mezzano S, Pecoits-Filho R., Herrera P. Unveiling the Clinical Benefits of High-Volume Hemodiafiltration: Optimizing the Removal of Medium-Weight Uremic Toxins and Beyond. *Toxins* 2023, 15, 531.
- Macías N, Vega A, Abad S, Santos A, Cedeño S, Linares T, et al. Is high-volume online hemodiafiltration associated with malnutrition? *Ther Apher Dial.* 2017;21:361-9.
- Schiffli H. Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *Eur J Med Res.* 2007;12(1):26.
- Lee YH, Shin YS, Lee SY, Kim YG, Lee SH, Moon JY, Jeong KH, et al. Effects of online hemodiafiltration on anemia and nutritional status in chronic hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2020 Mar 31;39(1):103-111.

Evidencia de la hemodiafiltración en línea de alto volumen en pediatría

Evidence for high-volume on-line hemodiafiltration in pediatrics

Jean Grandy-Henríquez^{1*} y Paula Coccia²

¹Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés, Santiago, Chile; ²Servicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen

La hemodiafiltración de alto volumen (HVHDF) es una técnica que combina la difusión y la convección permitiendo remoción de moléculas de mediano tamaño molecular. Es considerada la terapia de reemplazo renal crónico de primera línea en adultos y cada vez es más utilizada dado los beneficios descritos en mortalidad cardiovascular. En pediatría se han descrito efectos favorables en el crecimiento y perfil cardiovascular con HVHDF diaria y recientemente se ha mostrado que en modalidad trisemanal tiene beneficios al comparar con hemodiálisis convencional de bajo y alto flujo. En este manuscrito se aborda la descripción de la técnica en niños con recomendaciones para la prescripción basándose en la evidencia disponible de los estudios realizados en adultos y en pacientes pediátricos.

Palabras clave: Hemodiafiltración. Pediatría. Volumen convectivo.

Abstract

High volume hemodiafiltration (HVHDF) is a technique that combines diffusion and convection allowing the removal of medium molecular size molecules. It is considered the first-line chronic renal replacement therapy in adults and is increasingly used given the described benefits in cardiovascular mortality. In pediatrics, favorable effects on growth and cardiovascular profile have been described on daily HVHDF and it has recently been shown that the trice-weekly modality has benefits when compared with conventional low- and high-flow hemodialysis. This manuscript addresses the description of the technique in children with recommendations for a prescription based on the available evidence from studies carried out in adults and pediatric patients.

Keywords: Hemodiafiltration. Pediatrics. Convective volume.

*Correspondencia:

Jean Grandy-Henríquez

E-mail: antoinedufrance@yahoo.com

2444-9032/© 2024 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-02-2024

Fecha de aceptación: 11-03-2024

DOI: 10.24875/NEFRO.M24000028

Disponible en internet: 10-06-2024

Nefro Latinoam. 2024;Supl. 1:43-47

www.nefrologialatinoamericana.com

Introducción

La hemodiafiltración en línea de alto volumen (HVHDF) es un procedimiento que ha tenido una importante expansión en la última década. Es una terapia de reemplazo renal crónico que combina difusión y convección, logrando eliminar sustancias de pequeño y mediano tamaño molecular, mejorando la calidad de la diálisis y los resultados a largo plazo.

La HVHDF utiliza un flujo convectivo entre 13 y 15 l/m² de superficie corporal (SC) por sesión y es ampliamente recomendada en adultos por el grupo europeo EUDIAL, debido a sus efectos en la disminución de la mortalidad.¹ Los registros del año 2017 ya mostraban que la HVHDF representaba aproximadamente un 10% de la hemodiálisis en el mundo, un 26% en Europa, un 11% en Asia Pacífico y menos del 1% en Latinoamérica. Actualmente se sigue acumulando evidencia y el uso de la HVHDF continúa en expansión.

En pediatría, el crecimiento y los índices de daño cardiovascular han sido los marcadores esenciales en la evaluación de esta terapia. El Dr. Fischbach, uno de los pioneros en comenzar a usar este tratamiento en pacientes pediátricos, mostró en numerosas publicaciones los beneficios asociados a la depuración y la tolerancia en la HVHDF diaria, así como también la mejoría en el crecimiento y en los parámetros cardiovasculares.^{2,3}

En los últimos años, algunos centros de nefrología infantil comenzaron a evaluar los beneficios de la HVHDF trisemanal en niños, y el estudio multicéntrico 3H (HDF, Height and Heart Study) de la International Pediatric Hemodialysis Network ha permitido tener la mejor evidencia en población infantil hasta el momento.⁵

Volumen convectivo en pediatría

En la HVHDF, el objetivo de volumen convectivo equivale a la suma del volumen de sustitución (Vs) que permite mantener la estabilidad hemodinámica y la ultrafiltración neta deseada del paciente. Este Vs puede ser entregado por modalidad predilucional, posdilucional o mixta.

HVHDF posdilucional

En esta modalidad, el Vs se administra pasado el filtro. La dosis de diálisis depende de la tasa de ultrafiltración y permite la cuantificación de la depuración en función del volumen convectivo proporcionado.

Algunos estudios en pacientes adultos han demostrado que un alto volumen convectivo disminuye la mortalidad. Maduell et al., en el año 2013, mostraron

Tabla 1. Tasa de ultrafiltración necesaria con hematocrito de 35% en adultos para equiparar las tasas de convección efectiva predilucional y posdilucional.

Posdilucional			Predilucional		
Tasa de convección efectiva (% del Q _B)			Tasa de convección efectiva (% del Q _B)		
	20%	30%	20%	30%	37.5%
Q _B ml/m	UF ml/m	UF ml/m	UF ml/m	UF ml/m	UF ml/m
250	50	75	75	150	250
300	60	90	90	180	300
350	70	105	105	210	350
400	80	120	120	240	400
450	90	135	135	270	450

Q_B: flujo sanguíneo; UF: ultrafiltración.

una reducción de todas las causas de mortalidad utilizando volúmenes convectivos > 23 l por sesión (equivalente a 13-15 l/m² SC).⁶⁻⁸ El estudio aleatorizado CONVINCENCE, comparando HD (hemodiálisis) de alto flujo contra HVHDF asegurando más de 23 l por sesión de volumen convectivo, mostró en 30 meses que la HD de alto flujo tenía un 23% más riesgo de mortalidad.⁹ En los pacientes de mayor edad, con fístula arteriovenosa y menos comorbilidad, este estudio demostró que podía lograrse una reducción significativa de la mortalidad. De acuerdo con esta evidencia, actualmente se recomienda asegurar una dosis mínima de volumen convectivo en la HVHDF para disminuir la mortalidad.

En pacientes pediátricos, el estudio 3H logró demostrar beneficios con la HVHDF posdilucional en niños de 5 años o más de edad con un buen acceso vascular. En nuestra experiencia hemos visto que en niños con una SC ≥ 0.75 m² (18-20 kg) y con un flujo sanguíneo (Q_B) ≥ 130 ml/m, acorde a su SC, incluso con catéteres venosos centrales, utilizando máquinas con sistema de optimización de la tasa de ultrafiltración es posible alcanzar el volumen convectivo objetivo posdilucional.¹⁰

HVHDF predilucional

En esta modalidad se infunde el Vs antes del filtro. Esto significa que el Q_B se diluye con el Vs, disminuyendo el riesgo de coagulación del filtro y la eficiencia de la convección. En la práctica, para mantener la eficiencia convectiva es necesario utilizar un Vs equivalente a dos tercios del Q_B. En la [tabla 1](#) se detalla la tasa habitual de ultrafiltración necesaria con hematocrito

Tabla 2. Normas de calidad del agua para hemodiálisis

	Bacterias (UFC/ml)	Endotoxinas (UE/ml)
Agua purificada	< 100	< 0.25
Líquido de diálisis estándar	< 100	< 0.5
Líquido de diálisis ultrapuro	< 0.1	< 0.03

EU: unidades de endotoxinas; UFC: unidades formadoras de colonias.

de 35% en adultos para equiparar las tasas de convección efectiva predilucional y posdilucional.

Se recomienda una convección entre 18 y 27 l/m² SC por sesión. Con máquinas de diálisis que tienen modalidad de autosustitución es posible obtener sin inconvenientes la meta convectiva. En caso de Q_B bajo o de riesgo de coagulación del circuito, la modalidad predilucional es efectiva en la preservación del flujo convectivo durante toda la sesión.

HVHDF mixta

Combina la modalidad predilucional y posdilucional, y es útil cuando no se logran las metas adecuadas de convección durante la sesión. En niños, con la máquina 5008 CorDiax se puede adecuar de forma manual el paso de una a otra modalidad.

Requerimientos técnicos en pediatría

Para realizar HVHDF en niños es necesario considerar aspectos de calidad del agua, equipos y filtros. Se debe producir líquido de diálisis ultrapuro y un líquido de sustitución estéril y apirógeno acorde con los estándares internacionales (Tabla 2). Actualmente esto es factible con una adecuada planta de agua y la utilización de máquinas con filtros de endotoxinas para la generación de líquidos de dializado y de sustitución ultrapuros.¹¹

Se debe contar con equipos de diálisis validados aptos para pediatría, seguros y con control volumétrico estricto. Con la máquina FMC 5008 CorDiax se puede realizar HVHDF crónica de manera segura a partir de los 15 kg utilizando líneas pediátricas, que tienen un volumen extracorpóreo de 108 ml. Esta máquina cuenta con un módulo de monitoreo del volumen sanguíneo, dialisancia iónica en línea y un sistema de sustitución automático.

Finalmente, se requieren dializadores de alta permeabilidad que presenten un coeficiente de ultrafiltración > 20 ml/mmHg/h y un coeficiente de cribado para

β2-microglobulina > 0.6. En la tabla 3 se encuentran los dializadores más frecuentemente utilizados en pediatría; aquellos que cumplen con estos requerimientos son los que presentan una superficie mayor de 0.6 m².

Prescripción en pediatría

Cumpliendo los requerimientos técnicos, el objetivo es una apropiada prescripción para lograr las metas de diálisis difusiva y convectiva. Se debe recordar que la dosis de diálisis convectiva equivale a la suma de la ultrafiltración conseguida y el volumen de sustitución.

- Kt/V de urea > 1.4. Q_B efectivo 5 a 8 ml/kg/min o 150-240 ml/m² SC. Flujo de dializado 1.2 a 1.5 veces el Q_B.
- Volumen convectivo posdilucional por sesión 13-15 l/m² SC. Considerarlo en aquellos pacientes en que el acceso vascular permita un buen Q_B y el hematocrito no esté muy elevado.
- Volumen convectivo predilucional por sesión de 18-27 l/m² SC cuando no es posible alcanzar la meta posdilucional considerando un V_s entre el 50% y el 100% del Q_B. En caso de hacer modalidad mixta la meta es de 18-22 l/m² SC.
- La composición del dializado es igual que en la HD y debe ser adaptada a las necesidades del paciente. Se sugiere utilizar una concentración de sodio en el dializado 1 a 2 mEq menor que la concentración del sodio plasmático para evitar un balance positivo de sodio.
- La anticoagulación se puede realizar con heparina sódica o bien con dosis única de heparina de bajo peso molecular.

Discusión

Existen diversas experiencias con grupos pequeños de pacientes en pediatría, fundamentalmente con HVHDF intensiva diaria y con modalidad predilucional. En diversas publicaciones del grupo del Dr. Fischbach, además de mejoría en los índices de anemia, menor compromiso cardiovascular y mayor tolerancia al procedimiento, se describe un impacto en el crecimiento, sobre todo con la HVHDF intensiva diaria. En el año 2010 publicaron su experiencia en 15 pacientes prevalentes en HD o PD (Peritoneo-diálisis) que ingresaron a HVHDF predilucional diaria y se evidenció una mejoría en la velocidad de crecimiento, expresada en z score de talla, durante 1 año de seguimiento.¹² Sin embargo, la experiencia publicada con HVHDF trisemanal posdilucional es escasa, y la mayor evidencia proviene del

Tabla 3. Características de los filtros utilizados con más frecuencia en pediatría

Filtro	Membrana (helixona), superficie (m ²)	Volumen de cebado (ml)	PTM máximo (mmHg)	IUF (Kuf) (ml/h/mmHg)	Aclaramiento de urea (ml/min)
FX Paed	0.2	18	600	7	76 (Q _B = 100 ml/min; Q _D = 300 ml/min)
FX 40	0.6 m ²	32	600	20	170 (Q _B = 200 ml/min; Q _D = 500 ml/min)
FX 50	1 m ²	53	600	33	189 (Q _B = 200 ml/min; Q _D = 500 ml/min)
FX 60	1.4 m ²	74	600	46	193 (Q _B = 200 ml/min; Q _D = 500 ml/min)
FX 80	1.8 m ²	95 ml	600	59	197 (Q _B = 200 ml/min; Q _D = 500 ml/min)

IUF: índice de ultrafiltración; PTM: presión transmembrana; Q_B: flujo sanguíneo; Q_D: flujo de dializado.

estudio observacional multicéntrico no aleatorizado 3H, que es el estudio más grande realizado hasta la actualidad en población pediátrica, en el cual los autores compararon los efectos de HVHDF y HD tras 1 año de tratamiento.¹⁵ En los resultados cardiovasculares se encontró que los pacientes con HVHDF presentaban mejores marcadores subclínicos de enfermedad cardiovascular que aquellos con HD, expresados por un menor grosor íntima-media carotídea, una menor presión arterial medida por monitoreo ambulatorio de 24 horas y una menor ganancia de peso entre sesiones. El índice de masa ventricular izquierda al inicio fue comparable en ambas cohortes y no mostró un aumento significativo luego de 12 meses en ninguno de los dos grupos; sin embargo, fue más alto en los pacientes con HD.^{13,14}

En un subestudio del 3H se hizo un análisis prospectivo observacional comparando HD de alto flujo contra HVHDF. Al cabo de 3 meses del cambio de terapia de HD a HVHDF se encontró una reducción en los marcadores de inflamación, el perfil de riesgo endotelial y la capacidad antioxidante, lo que podría reflejar una disminución en la progresión del daño cardiovascular.¹⁵ En relación con el crecimiento, la *z score* de talla de los pacientes en HVHDF fue mayor luego de 1 año en comparación con la cohorte de HD. Con respecto al metabolismo óseo, en el mismo estudio también se observó que los pacientes pediátricos en HVHDF presentaron una reducción de la inflamación y un aumento de la formación ósea en comparación con los que recibieron HD, expresado por una menor relación entre FGF-23/klotho. Esto podría explicarse, al menos en

parte, por la mejor eliminación de citocinas inflamatorias de mayor peso molecular mediante la HVHDF.^{15,16}

Además, los pacientes en HVHDF presentaron mejor tolerancia al tratamiento y menos complicaciones, como menos dolores de cabeza, mareos o calambres, y un tiempo de recuperación más corto después de las sesiones de diálisis.

Conclusiones

En suma, la HVHDF es una técnica que se ha ido posicionando como terapia de elección en adultos y niños. Los avances tecnológicos en términos de generación de agua de calidad, de nuevas máquinas y dializadores adaptados para las necesidades pediátricas han permitido realizar la HVHDF de forma segura y efectiva a niños desde los 15 kg de peso. Aquellos pacientes que reciben hemodiálisis deberían tener como primera opción la HVHDF en la modalidad que sea más eficiente para alcanzar la dosis convectiva descrita, considerando la calidad del acceso vascular, la hemoconcentración y el Q_B. Adicionalmente, dado el potencial de crecimiento y la necesidad de una adecuada nutrición en los niños, la HVHDF intensiva de más frecuencia también se debe considerar para alcanzar los mejores resultados en los aspectos de crecimiento, metabólicos y cardiovasculares.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Tattersall RA, Ward JE; EUDIAL Group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Mar;28(3):542-50
2. Fischbach M, Hamel G, Geisert J. Efficiency of high permeable membranes in hemodiafiltration in children: an optimal method of purification. *Int J Pediatr Nephrol.* 1985 Oct-Dec;6(4):251-6.
3. Fischbach, M., Zaloszc, A., Shroff, R. Hemodiafiltration in Children: An Ultrapure Complete Blood Purification. In: Nubé, M., Grooteman, M., Blankestijn, P. editors. *Hemodiafiltration.* Springer, Cham.2016.p889-898.
4. Fischbach M, Fothergill H, Zaloszc A, Menouer S, Terzic J. Intensified daily dialysis: the best chronic dialysis option for children? *Semin Dial.* 2011 Nov-Dec;24(6):640-4.
5. Shroff R, Smith C, Ranchin B, Bayazit AK, Stefanidis CJ, Askiti V et al. Effects of Hemodiafiltration versus Conventional Hemodialysis in Children with ESKD: The HDF, Heart and Height Study. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Apr;30(4):678-691.
6. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. ESHOL Study Group. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(3):487-97.
7. Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1108-16.
8. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, et al. CONTRAST Investigators. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Jun;23(6):1087-96.
9. Shroff R, Basile C, van der Sande F, Mitra S; EuDial Working Group of the European Renal Association. Haemodiafiltration for all: are we CONVINCED? *Nephrol Dial Transplant.* 2023 Nov 30;38(12):2663-2665.
10. Grandy J, Rojo A. Use of ionic dialysance to estimate KTV in pediatric patients on chronic on line hemodiafiltration. 53rd European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) congress 2016 Available from: <https://doi.org/10.7490/f1000research.1112132.1>
11. Pérez-García R, García Maset R, Gonzalez Parra E, Solozábal Campos C, Ramírez Chamond R, Martín-Rabadán P et al. Guideline for dialysate quality of Spanish Society of Nephrology Nefrologia. 2016 May-Jun;36(3):e1-e52.
12. Fischbach M, Terzic J, Menouer S, Dheu C, Seuge L, Zaloszc A. Daily on line haemodiafiltration promotes catch-up growth in children on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Mar;25(3):867-73.
13. Paglialonga F, Monzani A, Prodam F, Smith C, De Zan F, Canpolat N et al. Nutritional and Anthropometric Indices in Children Receiving Haemodiafiltration vs Conventional Haemodialysis - The HDF, Heart and Height (3H) Study. *J Ren Nutr.* 2023 Jan;33(1):17-28.
14. De Zan F, Smith C, Duzova A, Bayazit A, Stefanidis CJ, Askiti V et al. Hemodiafiltration maintains a sustained improvement in blood pressure compared to conventional hemodialysis in children-the HDF, heart and height (3H) study. *Pediatr Nephrol.* 2021 Aug;36(8):2393-2403.
15. Ağbaş A, Canpolat N, Çalişkan S, Yılmaz A, Ekmekçi H, Mayes M, Aitkenhead H, Schaefer F, Sever L, Shroff R. Hemodiafiltration is associated with reduced inflammation, oxidative stress and improved endothelial risk profile compared to high-flux hemodialysis in children. *PLoS One.* 2018 Jun 18;13(6):e0198320.
16. Fischer DC, Smith C, De Zan F, Bacchetta J, Bakkaloglu SA, Agbas A et al. Hemodiafiltration Is Associated With Reduced Inflammation and Increased Bone Formation Compared With Conventional Hemodialysis in Children: The HDF, Hearts and Heights (3H) Study. *Kidney Int Rep.* 2021 Jul 6;6(9):2358-2370.

Hemodiafiltración de alto volumen en situaciones especiales: embarazo

High-volume hemodiafiltration in special situations: pregnancy

Soledad Crucelegui

Servicio de Nefrología de Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen

La frecuencia de embarazo en mujeres en diálisis crónica es extremadamente baja, asociándose a serias complicaciones maternas y un incremento en la morbilidad y mortalidad perinatal. Este desafío demanda un manejo multidisciplinario y estrategias de tratamiento renal sustitutivo óptimas, incluyendo el aumento de la duración y frecuencia de la diálisis, el mantenimiento de niveles bajos de urea en sangre y la garantía de estabilidad hemodinámica para la paciente. En cuanto a la hemodiafiltración en línea de alto volumen, los datos son escasos, particularmente sobre la dosis óptima para embarazadas. Este artículo realiza una revisión detallada sobre la hemodiafiltración de alto volumen como sustitución renal en embarazadas, analizando la literatura y casos reportados. Se centra en las estrategias de tratamiento, incluyendo la dosis convectiva y el tipo de sustitución utilizado (ya sea predilucional o posdilucional). Todos los casos analizados se destacan por haber alcanzado resultados positivos, evidenciando la efectividad y seguridad de este método en contextos clínicos complejos.

Palabras clave: Hemodiafiltración de alto volumen. Embarazo en diálisis. Hemodiafiltración en embarazo. Diálisis en embarazo.

Abstract

The frequency of pregnancy in women on chronic dialysis is extremely low, being associated with serious complications. Maternal mortality and an increase in perinatal morbidity and mortality. This challenge demands multidisciplinary management and optimal renal replacement therapy strategies, including increasing the duration and frequency of dialysis, maintenance of low levels of urea in the blood and the guarantee of hemodynamic stability for the patient. As soon as to high-volume online hemodiafiltration, data are scarce, particularly on the optimal dose for pregnancy. This article provides a detailed review of high-volume hemodiafiltration as renal replacement in pregnancy, analyzing the literature and reported cases. Focuses on treatment strategies, including dosage convective and the type of substitution used (either predilutional or postdilutional). All the cases analyzed stand out for having achieved positive results, evidencing the effectiveness and safety of this method in clinical contexts complex.

Keywords: High volume hemodiafiltration. Pregnancy on dialysis. Hemodiafiltration in pregnancy. Dialysis in pregnancy.

Correspondencia:

Soledad Crucelegui

E-mail: maria.crucelegui@hospitalitaliano.org.ar

2444-9032/© 2024 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-02-2024

Fecha de aceptación: 11-03-2024

DOI: 10.24875/NEFRO.M24000029

Disponible en internet: 15-04-2024

Nefro Latinoam. 2024;Supl. 1:48-52

www.nefrologialatinoamericana.com

Introducción

El embarazo es poco frecuente en mujeres con enfermedad renal crónica en diálisis, reportándose entre el 1 y el 7%¹, por presentar alteraciones hormonales sexuales graves caracterizadas por alteración del eje hipotálamo-gonadal con niveles elevados de hormona luteinizante no cíclica y disminución de estradiol, lo que resulta en ciclos anovulatorios. Además, estos trastornos se ven agravados por la anemia de estos pacientes, hiperprolactinemia, etc., que dificultan aún más el embarazo.

La mayor tasa de morbimortalidad materno-fetal con respecto a mujeres sanas determina que se aconsejen medidas para evitarlo^{1,2}. Sin embargo, se evidenció un aumento en la frecuencia de embarazos en estas pacientes en los últimos años con una tasa de éxito más importante, llegando en algunos trabajos a una supervivencia neonatal en torno al 50%, posiblemente debido a las mejoras de las técnicas dialíticas, y un intenso trabajo interdisciplinario.

Para optimizar el tratamiento durante la gestación se requiere establecer una pauta de depuración renal diaria, mantener niveles bajos de urea prediálisis para obtener menor BUN (nitrógeno ureico en sangre) con menor riesgo de polihidramnios y mayor peso al nacer, mantener cifras de hemoglobina en los niveles adecuados y brindar estabilidad hemodinámica, evitando la hipotensión arterial intratratamiento, preservando de esta manera el flujo placentario y las fluctuaciones hidroelectrolíticas.

Con respecto al tipo de diálisis, la literatura describe la hemodiálisis de alto flujo (HD) o la diálisis peritoneal (DP), pero existe muy poca información sobre la aplicación de la hemodiafiltración *online* de alto volumen (HVHDF) en estas pacientes, así como el fluido de sustitución más adecuado (predilucional o posdilucional) y la dosis de volumen convectivo, aunque están apareciendo reportes de casos aislados en los últimos años. Si buscamos una técnica que permita optimizar la eficiencia en la depuración de moléculas medianas y alto aclaramiento de solutos pequeños, asegurando estabilidad hemodinámica, la HVHDF podría ser la técnica de elección para estas pacientes.

Fertilidad

Se observó que un mayor tiempo y frecuencia de diálisis se asociaría a una mayor fertilidad, como se apreció en las pacientes que realizan HD nocturna³, lo cual se atribuyó a una mayor depuración de toxinas urémicas de mediano peso molecular. Recientemente,

se comparó la eficacia y seguridad de las membranas de alto flujo en HD vs. HVHDF y se documentó un mayor aclaramiento de prolactina (molécula de 23,000 Da)⁴. Si esta hormona se reduce, podría ayudar al eje hipotálamo-gonadal, favoreciendo los ciclos ovulatorios y mejorando la fertilidad, aunque aún no se ha demostrado. Confirmar el beneficio de la HVHDF en este tema nos permitirá establecer recomendaciones para esta población vulnerable de diálisis.

Diagnóstico

Generalmente el diagnóstico del embarazo en una paciente en diálisis se realiza en forma tardía, ya que presentan ciclos irregulares con amenorrea frecuente y dolores abdominales inespecíficos. Por otra parte, los test de embarazo deben ser interpretados con precaución; las pruebas de orina no son útiles y el dosaje de gonadotropina coriónica en plasma es inexacto por lo que puede haber resultados falsos positivos, ya que esta hormona es producida por células somáticas y es eliminada por el riñón. Se requiere la confirmación por ultrasonido, de ser posible ecografía transvaginal para visualizar el saco gestacional precozmente. Un desafío significativo en el diagnóstico precoz es la tendencia de los especialistas a no considerar la posibilidad de embarazo en estas pacientes durante las sesiones de diálisis, lo cual retrasa la implementación de las intervenciones requeridas en las fases iniciales de la gestación.

Experiencia clínica

Hay escasos datos reportados en la literatura utilizando HVHDF. Los primeros casos fueron publicados en el año 2005 reportando mujeres embarazadas, pero en tratamiento agudo con esta técnica, con muy baja dosis convectiva, internadas en unidades críticas⁵, lo mismo que en el año 2014, en que realizaron este tratamiento a dos pacientes con nefritis lúpica también, por complicaciones renales agudas⁶.

Ya en pacientes en tratamiento sustitutivo renal de forma crónica se comienzan a reportar casos recientemente y en pacientes aislados. En 2020 se describe el primer caso de una mujer embarazada en tratamiento crónico con HVHDF de alto volumen a la que hay que cambiarle la modalidad a predilucional por presencia de un hematoma placentario, realizándole el tratamiento seis veces por semana, 5 horas por sesión, con volúmenes convectivos ajustados aceptables, niveles de urea sérica prediálisis < 50 mg/dl y Kt/V semanal entre 12 y 14⁷, como se observa en la [figura 1](#).

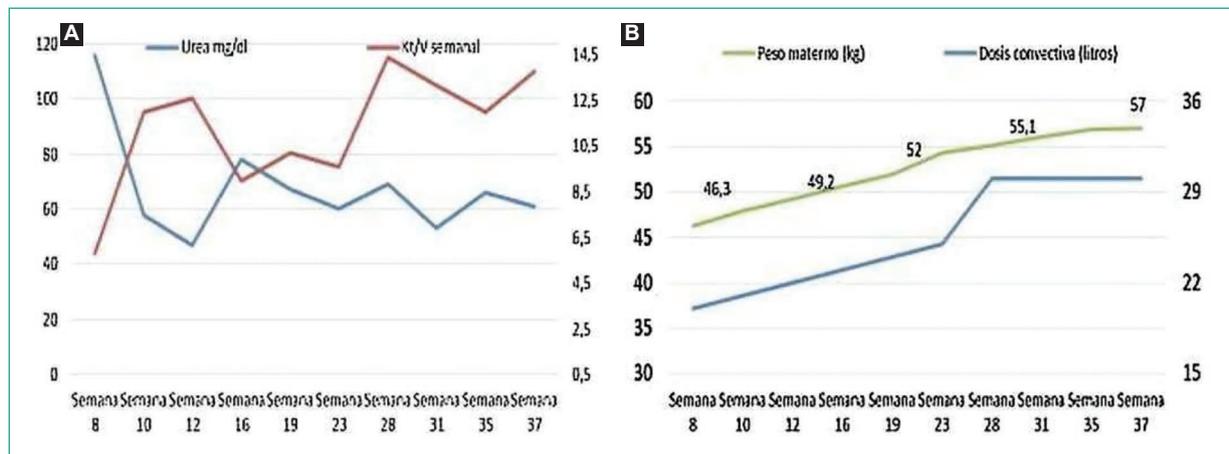


Figura 1. A: niveles de urea y Kt/V semanal. **B:** dosis convectiva. Peso materno.

En el año 2021 se describen dos casos en mujeres embarazadas en HVHDF cuyos embarazos llegaron a término, dando a luz a bebés sanos, tanto en modalidad predilucional como con modalidad posdilucional⁸. Posteriormente fueron apareciendo más reportes, todos de casos aislados con HVHDF posdilucional con volúmenes convectivos altos, llegando a término embarazos exitosos y sin presencia de complicaciones significativas. En la [tabla 1](#) se reportan los casos, sus características y evolución^{9,10}.

Tratamiento

De acuerdo con los trabajos publicados podemos confirmar que el aumento del tiempo de sesión de 24 a 36 horas semanales (4 a 7 veces por semana)¹¹ realizando este tipo de sustitución de la función renal optimizaría la eficiencia del tratamiento, basándose en la eliminación de compuestos urémicos de pequeño y mediano tamaño, tratando de mantener cifras séricas de urea predilísis < 50 mg/dl, y asegurando una estabilidad hemodinámica significativa, que conduciría a una perfusión protectora sobre la placenta y el desarrollo fetal.

El uso de membranas biocompatibles, evitando el reprocesamiento del filtro de diálisis y según algunos autores el agregado de citrato en el concentrado ayudaría a este proceso.

Debería tenerse en cuenta el reemplazo posdilucional como primera opción y con uso adecuado de heparina. La dosis convectiva recomendada corregida por dilución y superficie corporal estándar real es 13 l/m² o 25 l/1.73 m² de superficie es de alrededor de 23 l/sesión en pacientes en tratamiento crónico, no

existiendo recomendación de dosis en la literatura para las pacientes embarazadas.

En caso de riesgo de hemorragia el líquido de reposición puede utilizarse predilucional, entendiendo que esto disminuye la dosis convectiva y la eficiencia del tratamiento, por lo que habría que ajustar el líquido de sustitución para prescribir una dosis convectiva mayor¹². De este modo nos permite realizar este sin uso de heparina y con menor riesgo de coagulación del sistema (evitando la anemización que ello puede producir en las pacientes embarazadas).

Se deben realizar controles clínicos diarios, con estricto control de la ganancia de peso interdialítica y de la tensión arterial aumentando la frecuencia de los controles durante la sesión de tratamiento (se aconseja cada 30 minutos). De requerir fármacos se utilizarán betabloqueantes, alfa metil-dopa, hidralazina evitando los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, por su eventual efecto teratogénico en el feto.

Es importante el soporte nutricional indicando una ingesta proteica de 1-1.5 g/kg peso/día + 10-20 g/día y una ingesta calórica de 35 kcal/kg peso/día + 300 kcal/día. La ultrafiltración debe ser reevaluada regularmente y ajustada de acuerdo con el peso estimado del bebé. Por ejemplo:

- Primer trimestre: 1 a 1.5 kg.
- Segundo trimestre: 0.45 a 1 kg por semana.
- Tercer trimestre: útil basarse en el peso y crecimiento fetal usando ecografía.

Se solicitarán análisis de laboratorio pre-HVHDF y post-HVHDF diarios hasta lograr estabilización de los valores, tras lo cual se pasará a controles analíticos semanales del día intermedio de la semana (urea, ionograma, calcio, fósforo, magnesio, hemograma, vitaminas, hierro etc.).

Tabla 1. Hemodiafiltración en embarazo. Modalidad y resultados

Autor	Año	Casos	Edad	Modalidad	Gestación/ sem	Peso/ kg	Complicaciones	Vol. convect.	h/ sem
Crucelegui	2019	1	32	Predilucional	37	2.9	Hematoma placentario	180 l/sem	30
Puddu	2020	1	32	Predilucional	37	2.9	Polidramnios grado I anemia /transfusión Retardo crecimiento	180 l/sem	30
	2020	1	33	Posdilucional	34	2		150 l/sem	24
Pelle	2022	1	28	Posdilucional	37	2.3	No presenta	Kt/V semanal	27
Dorta Díaz	2022	1	27	Posdilucional	37	2.2	No presenta	no hay datos	27
Echabe	2023	1	33	Posdilucional	35	1.9	Retardo crecimiento	140 l/sem	24

De acuerdo con estos controles se individualizará el tratamiento, probablemente con concentrado alto en potasio, en calcio (con monitoreo de calcio sérico < 10.5 mg/dl), en magnesio, y si se requiere se realizarán aportes vía oral en el periodo interdialítico. Deben realizarse también controles del estado ácido-base para evitar el riesgo de alcalinizar demasiado a la paciente. Se tratará de no llevar el nivel de bicarbonato más allá de 25 mEq/l. También se realizarán niveles de hierro, ácido fólico y vitamina B12 para agregar suplementos de acuerdo con ello. Se aumentará dosis de eritropoyetina para mantener valores de hemoglobina entre 10 y 11 g/l, requiriendo la mayoría de las pacientes un aumento entre el 50 y el 100% de su dosis basal.

Discusión

Los beneficios clínicos de la HVHDF predilucional o posdilucional son ampliamente reconocidos tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos. Sin embargo no hay suficientes datos clínicos sobre el uso de esta modalidad en mujeres embarazadas.

Debería tenerse en cuenta para estas pacientes esta modalidad con reemplazo posdilucional como primera opción y con uso adecuado de heparina. En caso de riesgo de hemorragia y necesidad de restringir el uso de heparina se puede realizar el tratamiento con líquido de sustitución predilucional ajustando el tratamiento para optimizar la dosis convectiva.

Se deben realizar controles clínicos y de laboratorio de forma estricta para individualizar el tratamiento y suplementar de acuerdo con los resultados.

La seguridad de la HVHDF se ha evidenciado por la ausencia de complicaciones durante el tratamiento y el

mantenimiento de los parámetros bioquímicos tales como los niveles de vitamina B12 en su valor normal.

No olvidemos la importancia del diagnóstico precoz del embarazo (diagnóstico realizado por ultrasonido), ya que son medidas que hay que implementar en forma precoz para evitar complicaciones. Sabemos que se trata de pacientes con ciclos irregulares, por lo que es importante intensificar la anticoncepción o el planeamiento familiar según el caso.

Con las evidencias mostradas se podría deducir que la HVHDF podría ser beneficiosa para pacientes jóvenes en diálisis que desean buscar un embarazo.

Se recomienda el seguimiento de estas pacientes por un equipo multidisciplinario en comunicación permanente compuesto por nefrólogos, enfermería de diálisis, equipo de obstetricia especializado en embarazo de alto riesgo, nutricionistas, psicólogos, unidad de cuidados intensivos de adultos y de neonatología, etc., entendiendo que un embarazo en la sala de diálisis constituye todo un desafío para el equipo tratante y para la paciente.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Furaz-Czerpak KR, Fernandez-Juarez G, Moreno-de la Higuera MA, Corchete-Prats E, Puente-GarcíaA, Martín-Hernández R. Pregnancy in women on chronic dialysis. A review. *Nefrología*. 2012;32:287-94.
2. Tangren J, Nadel M, Hladunewich MA. Pregnancy and end-stage renal disease. *Blood Purif*. 2018;45:194-200.
3. Barua M, Hladeunewich M, Keunen J, Pierratos A, McFarlane P, Sood M, et al. Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:392-6.
4. Maduell F, Rodas L, Broseta JJ, Gómez M, Xipell Font M, Molina A, et al. High-permeability alternatives to current dialyzers performing both high-flux hemodialysis and post-dilution online hemodiafiltration. *Artif Organs*. 2019;43(10):1014-21.
5. Hasse M, Morguera S, Bmaberg C, Halle H, Martini S, Hocher B, et al. A systematic approach to managing pregnant dialysis patients-the importance of an intensified haemodiafiltration protocol. *Nephrol Dial Transpl*. 2005;20(11):2537-42.
6. Althaf MM, Abdelsalam MS, Alfurayh OI. Lupus flares in two established end-stage renal disease patients with on line hemodiafiltration during pregnancy: case series. *Lupus*. 2014;23(9):945-8.
7. Crucelegui S, Luxardo R, Philipi R, Coli ML, Espejo E, Pucca E, et al. Successful pregnancy in a patient with high volumen predilution on-line haemodiafiltration. Is it the best dialysis option in women with chronic kidney disease? *Nefrología*. 2020;40(6):683-4.
8. Puddu M, Migueliz MM, Rosa-Diez G, Crucelegui S, Martinez AH, Luxardo R, et al. High volumen on line hemodifiltration in dialysis pregnant patients: predilucional or postdilucional? *J Artif Organs*. 2021;24(3):392-7.
9. Dorta Díaz J, Álvarez H, Borges C, Pérez J, Alvarado V, Amador P. Hemodiafiltración, una oportunidad de vida, para crear vida: Reporte de caso. *Rev SEN*. 2023;11(1):25-9.
10. Pelle G, Jalal Eddine A, Rieu P, Attias J, Fay S, Hertig A. Success of pregnancy in a patient on high-volume hemodiafiltration with citrate-acidified dialysate. *Case Rep Nephrol Dial*. 2023;13(1):15-9.
11. Cornelis T, Spaanderman M, Beerenhout C, Perschel FH, Velohren S, Schalkwijk CG, et al. Antiangiogenic factors and maternal hemodynamics during intensive hemodialysis in pregnancy. *Hemodial Int*. 2013;17(4):639-43.
12. Kikuchi K, Hamano T, Wada A, Nakai S, Masakane I. Pre-dilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. *Kidney Int*. 2019;95:929-38.

Hemodiafiltración de alto volumen: evidencia científica del impacto en la mortalidad y sobrevida

High volume hemodiafiltration: scientific evidence of impact on mortality and survival

Ana Aguilar-Rodríguez¹ y Guillermo Rosa-Díez²

¹Asesoría médica, Fresenius Medical Care Latinoamérica, Lima, Perú; ²Servicio de Nefrología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen

La hemodiafiltración de alto volumen muestra un impacto positivo con disminución del riesgo de mortalidad observado en estudios observacionales, ensayos clínicos y datos de registros nacionales. Está comprobada la seguridad de la terapia y la aplicabilidad de esta. Debemos tener en cuenta que el alto volumen convectivo es un factor clave para la consecución de los objetivos y con ello los beneficios clínicos de la terapia.

Palabras clave: Hemodiafiltración. Hemodiálisis. Terapia de reemplazo renal. Insuficiencia renal.

Abstract

High-volume hemodiafiltration shows a positive impact with a decreased risk of mortality observed in observational studies, clinical trials and data from national registries. The safety of the therapy and its applicability have been proven. We must take into account that high convective volume is a key factor for achieving the targets and thus the clinical benefits of the therapy.

Keywords: Hemodiafiltration. Hemodialysis. Renal replacement therapy. Renal failure.

*Correspondencia:

Ana Aguilar-Rodríguez

E-mail: ana.aguilar.ro@gmail.com

2444-9032/© 2024 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-02-2024

Fecha de aceptación: 11-03-2024

DOI: 10.24875/NEFRO.M24000030

Disponible en internet: 10-06-2024

Nefro Latinoam. 2024;Supl. 1:53-59

www.nefrologialatinoamericana.com

Introducción

La hemodiafiltración de alto volumen (HvHDF) ha demostrado un impacto positivo en supervivencia, la razón para ello, aún no definida completamente, puede estar relacionada con el mayor aclaramiento de moléculas medianas y grandes, la utilización de líquido de diálisis ultrapuro y líquido de sustitución estéril y apirógeno, el impacto en el control de temperatura corporal por los elevados volúmenes de sustitución, el mejor perfil hemodinámico y la reducción de inflamación subclínica (disminución de biomarcadores de inflamación); siendo probablemente resultado de todos ellos y campo de estudio para futuras investigaciones.

En el presente artículo se describirán los principales estudios de investigación clínica llevados a cabo hasta la fecha.

La evidencia de los estudios clínicos

La evidencia en cuanto a los resultados de la HvHDF comienza en 2006 con el análisis de la cohorte europea del DOPPS, estudio observacional donde se evaluaron 2,165 pacientes de Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido con un seguimiento de tres años y se comparó hemodiálisis (HD) de bajo flujo (63.1% de pacientes), HD de alto flujo (25.2%), hemodiafiltración (HDF) de baja eficiencia (7.2%) y HDF de alta eficiencia (4.5%). La HDF de alta eficiencia definida con un volumen de sustitución de 15-24.9 l. Tras el ajuste de variables, observaron una reducción del riesgo de mortalidad del 35% significativo a favor de la HDF de alta eficiencia respecto a la HD de bajo flujo. La HDF de baja eficiencia mostró tendencia a la reducción de la mortalidad, sin embargo no fue significativa, siendo estos datos los primeros que mostraron la importancia de la dosis convectiva¹.

Posteriormente, el estudio RISCAVID² (prospectivo, observacional, elaborado para evaluar el papel de la inflamación crónica y el impacto de las diferentes modalidades de HD en la morbilidad y tasas de mortalidad en 757 pacientes de HD en Italia con un seguimiento de 30 meses) comparó HD convencional (alto y bajo flujo) con HDF con líquido de sustitución en bolsas estériles (10-15 l/sesión, 204 pacientes) y HDF en línea 22-25 l/sesión (129 pacientes). Mostrando una reducción significativa del riesgo de mortalidad por todas las causas del 22% con HDF (tanto en bolsa como en línea) y una reducción de la mortalidad de origen cardiovascular con HDF en línea del 22%.

Tabla 1. Características principales de los primeros estudios controlados y prospectivos

	ESHOL	Turkish (estudio turco)	CONTRAST
Dosis convectiva (litros)	23-25* > 25 [†]	> 20	> 22
Flujo sanguíneo (ml/min)	387	310	300
Tiempo de tratamiento (min)	236	236	226
Dosis convectiva media obtenida (litros)	23.7	20.7	20.7
Reducción de mortalidad	40%* 45% [†]	46%	39%

*De 23 a 25 L se observa reducción de la mortalidad del 40%.

[†]Con > 25 L se observa reducción de la mortalidad del 45%.

En 2009, un estudio retrospectivo de Reino Unido evaluó pacientes incidentes durante un periodo de 18 años comparando los resultados de HD alto flujo vs. HDF (> 50% sesiones). En total 858 pacientes: 232 (27%) en HDF y 626 (73%) con HD. En el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, los pacientes en HDF tuvieron una supervivencia significativamente mayor en comparación con aquellos en HD de alto flujo. La mediana de supervivencia fue de 3.4 años en HD de alto flujo y 7.2 años en HDF (*hazard ratio* [HR]: 0.45; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.35-0.59; $p = 0.001$). En el modelo de supervivencia diseñado para estudiar la interacción entre la proporción de tiempo de diálisis dedicado a HDF y supervivencia resultó un HR 0,66 (IC95%: 0.47-0.92; $p = 0.014$), significando que el paciente que fue tratado con HDF durante el 100% de las sesiones tendría un riesgo de muerte de 0.66 (44% menor) en comparación con un paciente que fue tratado por el 100% del tiempo con HD alto flujo³. No describieron los volúmenes convectivos alcanzados.

En 2012, el estudio CONTRAST⁴ fue el primer estudio prospectivo, controlado, aleatorizado, internacional (Países Bajos, Canadá y Noruega) que comparó HDF en línea y HD de bajo flujo, 714 pacientes con una media de seguimiento de tres años. Inicialmente no encontró diferencia significativa en ningún desenlace ni mortalidad ni eventos cardiovasculares. Sin embargo, en el análisis *post hoc* se observó como el grupo de pacientes con las dosis de volumen convectivo más elevadas (> 21.95 l) sí mostraba ventaja de supervivencia (HR: 0.61; IC95%: 0.38-0.98) (Tabla 1).

El estudio turco⁵ prospectivo, aleatorizado y controlado, con 782 pacientes sometidos a HDF-OL posdilucional vs. HD alto flujo con un seguimiento de dos años, se comportó de manera similar al estudio CONTRAST, no observando significación estadística hasta el análisis *post hoc*, donde estratificando según volumen convectivo, el efecto de la HDF-OL de alta eficiencia (> 17.4 l) sobre la supervivencia fue significativo, asociando un 46% reducción del riesgo de mortalidad general (riesgo relativo [RR]: 0.54; IC95%: 0.31-0.93; $p = 0.02$) y reducción del 71% del riesgo de mortalidad cardiovascular (RR: 0.29; IC95%: 0.12-0.65; $p = 0.003$) en comparación con la HD de alto flujo (Tabla 1).

En 2013, el estudio ESHOL⁶ (español), multicéntrico, abierto, controlado y aleatorizado, evaluó 906 pacientes, HD de alto flujo ($n = 450$) vs. HDF-OL posdilucional de alta eficiencia ($n = 456$). La media de volumen convectivo administrado fue 23.7 l. Los pacientes en OL-HDF tuvieron un riesgo 30% menor de mortalidad por todas las causas, un riesgo 33% menor de mortalidad cardiovascular y un riesgo 55% menor de mortalidad relacionada con la infección.

En 2014 se publicó un estudio observacional de una cohorte epidemiológica de la región de los Balcanes, Europa (442 pacientes incidentes de Bosnia Herzegovina, Serbia y Eslovenia), tratados con HD de alto flujo vs. HDF *online* posdilucional. De forma retrospectiva se definió HDF de alto volumen con > 20.4 l de sustitución (mediana de los datos de todos los pacientes). La HDF de alto volumen se asoció con un 71% menos de mortalidad por todas las causas⁷.

En un análisis retrospectivo publicado en 2015 de la población de diálisis de Rumania⁸ incluida en la base de datos médicos de Fresenius (EUCLID) realizaron dos tipos de análisis. Primero, un enfoque por intención de tratar incluyendo todos los pacientes prevalentes en diálisis (ya sea HDF o HD) al 1 de marzo de 2010: «análisis de cohorte prevalente». Y otro considerando solo los pacientes incidentes que iniciaron diálisis después del 1 de marzo de 2010: «análisis de cohortes de incidentes».

En ambos análisis, los pacientes fueron seguidos hasta el 31 de abril de 2013. En la cohorte prevalente, 1,546 pacientes en HD y 224 en HDF. El tratamiento con HDF se asoció con una reducción de la mortalidad en ambos análisis de supervivencia, univariante y multivariante, HR: 0.67 (IC95%: 0.46-0.96; $p < 0.02$) y HR: 0.58 (IC95%: 0.36-0.93; $p < 0.02$), respectivamente. En la cohorte incidente, 2,447 pacientes (2,181 HD y 266 HDF), el grupo HDF mantuvo un riesgo menor de mortalidad por todas las causas, HR: 0.20 (IC95%:

0.11-0.38 para el univariante; $p < 0.001$) y HR: 0.24 (IC95%: 0.13-0.46; $p < 0.001$) para el modelo totalmente ajustado. No hubo asociación entre la dosis convectiva y el riesgo de mortalidad. La mediana de volumen convectivo fue 22.2 l por sesión. También se realizó emparejamiento por puntuación de propensión, 221 pacientes tratados con HDF se emparejaron con 431 pacientes tratados con HD. Después de este ajuste, los pacientes en el grupo HDF se asociaron con una mejor supervivencia (HR: 0.62; IC95%: 0.42-0.93; $p = 0.02$) que los pacientes en HD, riesgo de muerte un 38% menor.

El mismo año, el Dr. Canaud⁹ con el objetivo de comparar la supervivencia en HvHDF (> 21 l de sustitución) vs. HD de alto flujo, utilizó la base de datos de 369 clínicas Nephrocare en 12 países europeos. De 47,979 pacientes, después del emparejamiento por puntuación de propensión, quedaron 1,590 pacientes (795 en cada grupo). El 60% de los pacientes HD y el 70% de los pacientes HvHDF alcanzaron el final del estudio. El tiempo medio de seguimiento fue de 1.97 ± 1.51 años. Este primer análisis no alcanzó significación estadística, sin embargo estos resultados estuvieron sesgados por el cruce de modalidades, ya que muchos pacientes modificaron su modalidad de tratamiento después del periodo de reclutamiento, el 55% de los pacientes en el grupo HD cambiaron a HvHDF y el 7% de los pacientes en HvHDF fue transferido a HD. Con el fin de reducir este tipo de sesgo, aplicaron ponderación de probabilidad inversa. Los resultados para toda la cohorte indicaron que el riesgo de morir para un paciente HvHDF es la mitad que la de un paciente en HD (*odds ratio* [OR]: 0.501; IC95%: 0.37-0.68; $p < 0.001$). El análisis de subgrupos indicó un mayor beneficio de HvHDF para pacientes de entre 65 y 74 años, mujeres, pacientes obesos, no diabéticos y pacientes con presión arterial alta.

En 2016 se publica el estudio observacional francés utilizando el registro REIN¹⁰, que analiza la población incidente de hemodiálisis distribuyéndose de la siguiente forma: 28,407 pacientes en HD, 5,526 utilizaron HDF durante una mediana de 1.2 años; 2,254 de ellos utilizaron HDF exclusivamente. Los HR de mortalidad por todas las causas y cardiovascular asociados con el uso de HDF fueron significativos: 0.84 y 0.73 respectivamente. En pacientes tratados exclusivamente con HDF, estos HR fueron 0.77 y 0.66. No disponemos de datos de los volúmenes convectivos utilizados.

Los estudios ESHOL, CONTRAST y Turco fueron criticados por presentar riesgo de sesgo de selección por perder información de pacientes por eventos no

Tabla 2. Resumen reducción mortalidad de estudios aleatorizados controlados

Estudio	N.º de pacientes	Disminución de mortalidad HDF	Disminución de mortalidad HvHDF
CONTRAST ⁴	714	ns	38%
Turkish ⁵	448	ns	46%
ESHOL ⁶	906	30%	45%
Pooling Project ¹¹	2,708	14%	27% 22% (modelo ajustado)



HDF: hemodiafiltración; HvHDF: hemodiafiltración de alto volumen; ns: no sabe.

fatales como el trasplante renal. Para ello, los investigadores del HDF Pooling Project realizaron un metaanálisis incluyendo los datos de los pacientes antes no contemplados de estos tres estudios junto con el estudio francés de HDF. La estandarización del volumen convectivo se realizó por área de superficie corporal (ASC) [$1.73 \times (\text{volumen de convección del paciente} / \text{ASC del paciente})$]; 2,793 pacientes con una mediana de seguimiento de 2.5 años. La HDF en línea redujo el riesgo de mortalidad por todas las causas en un 14% y redujo el riesgo de mortalidad cardiovascular en un 23%. Los pacientes con mayor volumen convectivo administrado ($> 23 \text{ l por } 1.73 \text{ m}^2 \text{ ASC por sesión}$) tenían un riesgo considerablemente menor de mortalidad (modelo ajustado) por todas las causas que aquellos que recibieron HD: 22% y de manera similar, el riesgo de mortalidad por ECV se redujo un 31% respecto a los pacientes en HD¹¹ (Tabla 2).

El Dr. Maduell en 2017, realizó un estudio epidemiológico para comparar mortalidad en pacientes incidentes en diálisis, comparando HDF en línea posdilución con HD de alto flujo, con emparejamiento por puntuación de propensión. Se emparejaron 1,012 pacientes incidentes de 64 centros españoles con una mediana de volumen de sustitución de 23.45 l por sesión y un tiempo de seguimiento de 2.87 años (mediana). Se observó una reducción del 24 y 33% en mortalidad por todas las causas y cardiovascular, respectivamente¹².

Los estudios realizados utilizan la sustitución postdilución (postfiltro), sin embargo debemos mencionar la experiencia en Japón, con más de 60,000 pacientes en HDF en línea, y de estos $> 95\%$ en predilución. En 2019 publicaron un estudio observacional retrospectivo utilizando la base de datos del registro nacional aplicando emparejamiento por puntuación de propensión para comparar mortalidad a un año (por todas las causas y cardiovascular) entre HD y HDF-OL predilución,

definiendo como HDF de alto volumen en predilución con $> 40 \text{ l}$ de volumen de sustitución. La comparación entre HD y HDH-OL predilución en 5,000 parejas de pacientes mostró reducción de la mortalidad por todas las causas del 17% sin diferencias significativas en mortalidad cardiovascular.

Comparando HDF-OL predilución de alto volumen vs. HD en 2,548 parejas de pacientes (volumen de sustitución medio de 50.3 l por sesión): la mortalidad por todas las causas fue significativamente menor, HR 0.67, y la mortalidad cardiovascular también fue significativamente inferior, con un HR de 0.64¹³.

En 2019, la publicación basada en el registro ANZ-DATA, que contiene datos de Australia y Nueva Zelanda, comparó a todos los pacientes adultos que comenzaron hemodiálisis según modalidad en Australia y Nueva Zelanda entre 2000 y 2014. Se evaluaron mortalidad por todas las causas y cardiovascular. Los análisis se estratificaron por país. En total 26,961 pacientes, de ellos 4,110 en HDF, con una mediana de seguimiento de 5.3 años. En el modelo multivariante, la HDF se asoció de forma independiente con un menor riesgo de muerte en ambos países: HR para Australia 0.79 y HR para Nueva Zelanda 0.88. En cuanto a la mortalidad cardiovascular fue menor en HDF en Australia, HR 0.78, pero no en Nueva Zelanda. No disponemos de datos de volumen convectivo¹⁴ (Tabla 3).

La evidencia resumida hasta ahora ha permitido el desarrollo de la terapia, sin embargo no de forma masiva, y algunas publicaciones reflexionan sobre ello, como la del Dr. Canaud¹⁵ en 2018, titulada *¿No hay suficiente evidencia que muestra que la hemodiafiltración es superior a la hemodiálisis convencional en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal estadio final?*, o la del Dr. Blankestijn en 2017, *¿Existen desventajas, barreras o desafíos en la realización de hemodiafiltración en la práctica clínica diaria?*¹⁶.

Tabla 3. Resumen reducción de la mortalidad en estudios observacionales

Estudio	N.º de pacientes	Disminución mortalidad HDF	Disminución mortalidad HvHDF
REIN (Francia) ¹⁰	28.407	14% (todos) 27% (exclusivamente HDF)	
Australia ¹⁴	21.112	21%	
Nueva Australia ¹⁴	3.762	12%	
Japón ¹³	10.000	17%	33%

HDF: hemodiafiltración; HvHDF: hemodiafiltración de alto volumen; ns: no sabe.

Tabla 4. Riesgo de sesgo de los cuatro ensayos controlados aleatorizados incluidos en el metaanálisis de datos de pacientes individuales

	CONTRAST ⁴	Turkish ⁵	ESHOL ⁶	REIN (Francia) ¹⁰
Aleatorización	+	?	+	+
Ocultamiento de asignación	?	?	?	+
Cegamiento de participantes y personal	-	-	-	-
Cegamiento de resultados	+	-	-	?
Datos de resultados incompletos	+	-	-	+
Informes selectivos	+	+	+	+

+ Bajo riesgo de sesgo.

? Riesgo de sesgo incierto.

- Alto riesgo de sesgo.

Tabla 5. Características de la población del estudio CONVINC

Características	HvHDF (n = 683)	HD alto flujo (n = 677)
Edad (años)	62.5 + 13.5	62.3:13.5
Sexo femenino n (%)	247 (36.2)	257 (38.0)
Región		
Europa occidental	223 (32.7)	218 (32.2)
Europa oriental	234 (34.3)	233 (34.4)
Europa sur	226 (33.1)	226 (33.4)
Enfermedad cardiovascular n (%)		
Cualquiera	296 (43.3)	316 (46.7)
Enfermedad coronaria	130 (19.0)	147 (21.7)
Diabetes <i>mellitus</i> n (%)	230 (33.7)	251 (37.1)
Diálisis		
Tiempo en diálisis (meses)	35 (16-78)	30 (14-67)
Duración sesión mediana (min)	240 (240-248)	240 (240-245)
Kt/V monocompartimental mediana	1.61 (1.45-1.83)	1.61 (1.42-1.80)
Acceso vascular n (%)		
Fístula	558 (81.7)	557 (82.3)
Catéter	90 (13.2)	94 (13.9)
Fístula protésica	35 (5.1)	26 (3.8)
Trasplante renal previo n (%)	93 (13.6)	79 (11.7)

HDF: hemodiafiltración; HvHDF: hemodiafiltración de alto volumen.

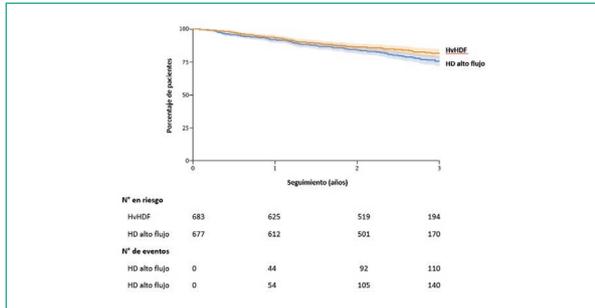


Figura 1. Efecto de la HDF o HD en la mortalidad. HD: hemodiálisis; HDF: hemodiafiltración; HvHDF: hemodiafiltración de alto volumen.

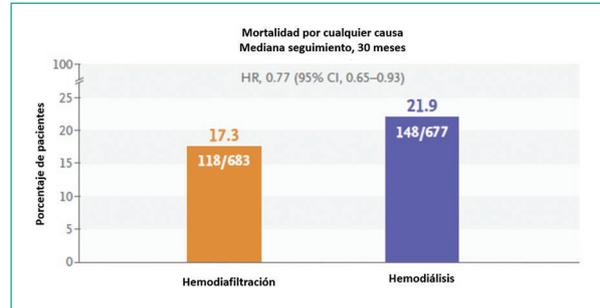


Figura 2. Mortalidad por cualquier causa.

Uno de los motivos para la no adopción de la terapia para algunos autores es la presencia de riesgos provocados por los sesgos de los estudios resumidos en la [tabla 4](#)¹⁷.

Para intentar minimizar la aparición de estos sesgos se diseñó y desarrolló el estudio CONVINCENCE¹⁸. Blankes-tijn et al. publican en junio 2023 este estudio, un ensayo clínico pragmático (para respaldar la aplicabilidad de los hallazgos en la práctica clínica) aleatorizado, multinacional, 1,360 adultos, de 61 centros de diálisis de ocho países europeos que comparó HvHDF con HD de alto flujo, donde HvHDF se definió con un volumen convectivo mínimo ≥ 23.1 l por sesión. Se alcanzó el objetivo de volumen convectivo (> 23 l) en el 92% de las sesiones, con una media de 25.3 l por sesión ([Tabla 5](#)). Con una mediana de seguimiento de 30 meses. La muerte por cualquier causa ocurrió en el 17.3% del grupo HvHDF frente al 21.9% en el grupo HD de alto flujo. El número de muertes por 100 pacientes-año se redujo con HvHDF vs. HD de alto flujo, con 7.13 vs. 9.19 eventos por 100 pacientes-año en cada grupo de tratamiento, respectivamente. En general, la mortalidad por todas las causas se redujo significativamente con HvHDF en un 23% frente a HD de alto flujo (HR: 0.77; IC95%: 0.65-0.93; $p = 0.005$) ([Fig. 1](#)).

El estudio CONVINCENCE se diferencia de estudios anteriores en que incluyó pacientes que podían ser candidatos a HDF con dosis altas (> 23 l) casi todo el tiempo. Los autores destacan como debilidades: el tamaño de muestra alcanzado, que fue menor al originalmente planeado debido a la dificultad para reclutar pacientes durante la pandemia de COVID-19. Por otro lado, los criterios de inclusión pueden haber dado lugar a una población de estudio más saludable que la población general de pacientes que reciben hemodiálisis en Europa y EE.UU., así como también que los

hallazgos pueden no ser generalizables más allá de la población blanca europea ([Fig. 2](#)).

El estudio CONVINCENCE evaluó (se encuentran pendientes de publicación) los resultados obtenidos sobre calidad de vida por medio de los resultados informados por los pacientes.

Actualmente está en desarrollo el estudio H4RT¹⁹, un ensayo controlado aleatorizado, no ciego, multicéntrico y con sede en el Reino Unido. Pacientes prevalentes en HD o HDF con asignación aleatoria 1:1 a HDF de alto volumen (con el objetivo de obtener más de 21 litros de líquido de sustitución ajustado al ASC) vs. HD de alto flujo. El resultado primario es una combinación de mortalidad o ingreso hospitalario con un evento cardiovascular o infección durante el seguimiento (mínimo 32 meses, máximo 91 meses) determinado a partir de datos de la práctica habitual. Los resultados secundarios incluyen mortalidad por todas las causas, morbilidad y mortalidad cardiovasculares y relacionadas con infecciones, calidad de vida, costo-eficiencia e impacto ambiental. Esto permitirá aumentar la evidencia científica de HvHDF.

Conclusión

Desde el año 2006 hasta la fecha, la HvHDF ha demostrado un impacto positivo en supervivencia. A lo largo de los años, las características de los estudios llevados a cabo han puesto en discusión dicho impacto positivo, debido al diseño de los estudios y a la presencia de sesgos, por lo que estos se han mejorado progresivamente. El estudio CONVINCENCE demuestra el impacto positivo de la HvHDF con una fortaleza superior a los estudios llevados previamente a cabo. Estudios en vida real, así como el uso de registros renales

nacionales, regionales y cooperativos, deben seguir considerando el estudio de esta modalidad dialítica, teniendo en cuenta que para lograr los objetivos deseados se requieren altas dosis convectivas.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. A.A. trabaja como asesora médica para FMC al momento de esta publicación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2006;69(11):2087-93.
2. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, et al. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(7):2337-43.
3. Vilar E, Fry AC, Wellsted D, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Long-term outcomes in online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a comparative analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1944-53.
4. Grooteman MP, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AH, et al. Effect of online hemodiafiltration on all-cause mortality and cardiovascular outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):1087-96.
5. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, H et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(1):192-202.
6. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients [published correction appears in *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):1130]. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):487-97.
7. Imamović G, Hrvačević R, Kapun S, Marcelli D, Bayh I, Grassmann A, S et al. Survival of incident patients on high-volume online hemodiafiltration compared to low-volume online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(6):1191-200.
8. Siroopol D, Canaud B, Stuard S, Mircescu G, Nistor I, Covic A. New insights into the effect of haemodiafiltration on mortality: the Romanian experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(2):294-301.
9. Canaud B, Bayh I, Marcelli D, Ponce P, Merello JI, Gurevich K, et al. Improved survival of incident patients with high-volume haemodiafiltration: a propensity-matched cohort study with inverse probability of censoring weighting. *Nephron.* 2015;129(3):179-188.
10. Mercadal L, Franck J, E., Metzger M., Urena Torres P., de Cornelissen, F., Edet, S. et al. Hemodiafiltration versus hemodialysis and survival in patients with ESRD: The French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) Registry. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(2):247-55.
11. Peters SA, Bots ML, Canaud B, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):978-84.
12. Maduell F, Varas J, Ramos R, et al. Hemodiafiltration reduces all-cause and cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients: A propensity-matched cohort study. *Am J Nephrol.* 2017;46(4):288-97.
13. Kikuchi K, Hamano T, Wada A, Nakai S, Masakane I. Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. *Kidney Int.* 2019;95(4):929-38.
14. See EJ, Hedley J, Agar JWM, et al. Patient survival on haemodiafiltration and haemodialysis: a cohort study using the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):326-38.
15. Canaud B, Busink E, Apel C, Bowry SK. Is there not sufficient evidence to show that haemodiafiltration is superior to conventional haemodialysis in treating end-stage kidney disease patients? *Blood Purif.* 2018;46(1):7-11.
16. Blankestijn PJ, Grooteman M, Nube M. Are there any downsides, barriers, or challenges in delivering hemodiafiltration in everyday clinical practice? *Contrib Nephrol.* 2017;189:30-5.
17. Vernooij RWM, Bots ML, Strippoli GFM, et al. CONVINCe in the context of existing evidence on haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(6):1006-13.
18. Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, Strippoli GFM, Canaud B, Hegbrant J, et al. Effect of hemodiafiltration or hemodialysis on mortality in kidney failure. *N Engl J Med.* 2023;389:700-9.
19. Caskey FJ, Procter S, MacNeill SJ, et al. The high-volume haemodiafiltration vs. high-flux haemodialysis registry trial (H4RT): a multi-centre, unblinded, randomised, parallel-group, superiority study to compare the effectiveness and cost-effectiveness of high-volume haemodiafiltration and high-flux haemodialysis in people with kidney failure on maintenance dialysis using linkage to routine healthcare databases for outcomes. *Trials.* 2022;23(1):532.

Evidencia de la hemodiafiltración de alto volumen en Colombia

Evidence of high volume hemodiafiltration in Colombia

Luis A. Valderrama

Departamento de Nefrología, Clínica Imbanaco Grupo Quirón Salud, Cali; Fresenius Medical Care Colombia S.A., Bogotá. Colombia

Resumen

En Colombia, la enfermedad renal crónica (ERC) es reconocida como una condición de alto costo, con una prevalencia de 1.54% y una incidencia de ERC grado 5 de 8.05 por 100,000 habitantes en 2022. La atención a más de 35,000 pacientes en diálisis demanda estrategias efectivas de manejo. La hemodiafiltración de alto volumen (HV-HDF) se introdujo en Colombia como una técnica prometedora desde 2008, mostrando beneficios significativos en comparación con la hemodiálisis de alto flujo (HF-HD). Un estudio retrospectivo en 28 centros de diálisis reveló que HV-HDF se asocia con una reducción del 53% en el riesgo de mortalidad y ofrece protección en particular a pacientes con volúmenes convectivos superiores a 23 L/sesión. No se observaron diferencias significativas en mortalidad cardiovascular, salvo en pacientes menores de 60 años. Estos hallazgos subrayan la importancia de la estandarización en el cuidado clínico y sugieren la HV-HDF como un tratamiento preferencial para mejorar la supervivencia de pacientes con ERC en Colombia.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica (ERC). Hemodiafiltración de alto volumen (HV-HDF). Hemodiálisis de alto flujo (HF-HD). Mortalidad.

Abstract

In Colombia, chronic kidney disease (CKD) is recognized as a high-cost condition, with a prevalence of 1.54% and an incidence of CKD grade 5 of 8.05 per 100,000 inhabitants in 2022. The care of more than 35,000 patients on dialysis demands effective management strategies. High volume hemodiafiltration (HV-HDF) was introduced in Colombia as a promising technique since 2008, showing significant benefits compared to high flow hemodialysis (HF-HD). A retrospective study in 28 dialysis centers revealed that HV-HDF is associated with a 53% reduction in the risk of mortality and offers protection in particular to patients with convective volumes greater than 23 L/session. No significant differences were observed in cardiovascular mortality, except in patients under 60 years of age. These findings underline the importance of standardization in clinical care and suggest HV-HDF as a preferential treatment to improve the survival of patients with CKD in Colombia.

Keywords: Chronic kidney disease (CKD). High volume hemodiafiltration (HV-HDF). High flow hemodialysis (HF-HD). Mortality.

Correspondencia:

Luis A. Valderrama

E-mail: luis.valderrama@quironosalud.com

2444-9032/© 2024 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-02-2024

Fecha de aceptación: 11-03-2024

DOI: 10.24875/NEFRO.M24000031

Disponible en internet: 15-04-2024

Nefro Latinoam. 2024;Supl. 1:60-62

www.nefrologialatinoamericana.com

Colombia, ubicada en el extremo norte de América Latina, con una población de 51,609,000 habitantes¹, presenta una prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) de 1.54 casos por 100 personas para el año 2022² y una incidencia para el mismo periodo de 8.05 casos por 100,000 habitantes para ERC grado 5².

La ERC en Colombia cumple con los criterios de una enfermedad de alto costo debido a que incurre en gastos que superan las expectativas médicas, es crónica e irreversible y afecta a una proporción significativa de la población³. El costo anual estimado por paciente en diálisis es aproximadamente \$10,000⁴, sin estimar hospitalizaciones, gasto de bolsillo y transporte.

La prevalencia de pacientes en diálisis supera las 35,000 personas, por lo que se requieren estrategias de gestión de riesgo, prevención, detección precoz e impacto sobre morbilidad en diálisis, debido a su significativo impacto económico y en la salud pública⁵.

La mortalidad no ajustada por todas las causas en este grupo poblacional fue del 9.8 x 100,000 habitantes según cuenta de alto costo para el año 2022². Diferentes estudios locales han encontrado tasas de mortalidad en hemodiálisis a 48 meses de 12.7, 17 y 22.3%⁶.

El desarrollo de la hemodiafiltración (HDF) en Colombia comienza en el centro del país en 2008, con masificación en el resto del territorio en 2013, alcanzando 28 centros con esta tecnología. En 2018 se presentan trabajos de investigación sobre calidad de vida y resultados clínicos, continuando en el 2022 con la comparación de hemodiálisis de alto flujo (HF-HD) vs. hemodiafiltración de alto volumen (HV-HDF) sobre el desenlace de mortalidad.

Este estudio comparó las tasas de mortalidad entre HF-HD y HV-HDF en pacientes con enfermedad renal crónica en Colombia⁷. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes de 28 clínicas de diálisis en Colombia, seguidos durante dos años. Los pacientes incluidos en el estudio habían recibido diálisis con HF-HD o HV-HDF durante al menos 90 días antes de junio de 2016. Se incluyeron en el estudio los pacientes que recibieron HDF con un volumen convectivo de al menos 23 l/sesión. Los pacientes con cáncer activo que recibieron quimioterapia o radioterapia, pacientes con pérdida del injerto después del trasplante renal y pacientes con una historia de trasplante renal previo fueron excluidos del estudio.

Se utilizó un análisis de regresión por puntaje de propensión para comparar las tasas de mortalidad entre los grupos de tratamiento. Se analizaron 505 pacientes en cada grupo. Con HV-HDF hubo menor mortalidad (5.9 vs. 14.2% con HF-HD: HR 0.45, $p < 0.001$). En el análisis

multivariante la HV-HDF se asoció con un 53% menos riesgo de mortalidad. No hubo diferencia significativa en mortalidad cardiovascular, excepto en menores de 60 años (79% menor con HV-HDF) similar a lo encontrado en el reciente estudio CONVINCE⁸. Se observaron diferencias regionales en la prescripción de HV-HDF, pero no se encontraron diferencias significativas en las tasas de mortalidad entre regiones. Estos hallazgos respaldan la eficacia de HV-HDF en la reducción de la mortalidad en pacientes con volúmenes convectivos mayores a 23 l/sesión.

El estudio destaca la importancia de la estandarización del cuidado clínico y el control de calidad en el contexto de la diálisis. Se abordan las limitaciones del estudio, como posibles factores de confusión no controlados, pero se subraya la fortaleza de los resultados y su relevancia para la práctica clínica.

En resumen, el estudio proporciona evidencia sólida de que la HV-HDF se asocia con una reducción significativa en la mortalidad en comparación con la HF-HD en pacientes con ERC terminal en Colombia. Los resultados respaldan la eficacia de HV-HDF en la reducción de la mortalidad en pacientes con volúmenes convectivos mayores a 23 l/sesión. Se destaca la importancia de la estandarización del cuidado clínico y el control de calidad en el contexto de la diálisis, y se plantean posibles direcciones para investigaciones futuras en este campo.

Dos pósteres interesantes presentados en el congreso de 2018 de la ISHD (International Society for Hemodialysis) evidencian que al comparar la razón de incidencias de las tasas de hospitalización por paciente año se encontró que es mayor en el grupo de HD comparada con HV-HDF (RR: 1.18; IC95%: 1.11-1.25; $p = 0.000$), al comparar la razón de incidencias de días hospitalarios fue mayor en el grupo de HD (RR: 1.38; IC95%: 1.36-1.41; $p = 0.000$). La exposición a la HV-HDF se comportó como un factor protector para mortalidad (RI: 0.58; IC95%: 0.48-0.71; $p = 0.000$). El otro referente a cuáles variables influyen en alcanzar la meta de volumen de sustitución ≥ 23 l/sesión, al realizar el modelo de regresión logística multivariante ajustado por tiempo/sesión, flujo de bomba, hematocrito, dializador y acceso vascular, mostró que las sesiones de hemodiafiltración *online* (HDF-OL) donde el hematocrito es menor al 35% aumentan la probabilidad de cumplir con HV-HDF en un 54.5% (*adjusted odds ratio* [ORadj]: 1.55; IC95%: 1.52-1.58; $p = 0.000$), es menos probable lograr HV-HDF con catéter que con fístula arteriovenosa (FAV) (ORadj: 0.84; IC95%: 0.81-0.88; $p = 0.000$) y se concluye que las variables que aumentan la probabilidad de lograr una sesión de HV-HDF son el flujo de bomba, hematocrito, tiempo de la sesión y uso de FAV.

La HV-HDF en Colombia ha mostrado seguridad de uso, factibilidad de su implementación y una ventaja en la supervivencia. Datos que apoyan el uso de la terapia en esta población de pacientes.

Financiamiento

El autor declara que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Colombia: Economía y demografía 2024 [Internet]. Datosmacro.com [citado: 27 de enero de 2024]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/paises/colombia>
2. Fondo colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2022 [Internet]. Bogotá: Fondo colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto costo; 2023 [citado 27 de enero de 2024]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/wp-content/uploads/2023/10/final-libro-erc-2022-2.pdf>
3. Criterios para identificar patologías de alto costo en Colombia [Internet]. Colombia: Ministerio de Salud [citado: 3 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/CAC/ALTO_COSTO_FINAL_070911.pdf
4. Sanabria M, Astudillo K, Sánchez R, Camargo D, Bunch A. Frecuencia y costos de hospitalización en una población de pacientes en diálisis en Colombia. *Value in Health*. 2013;16(7):A698.
5. Sanabria RM, Vesga JI, Johnson DW, Rivera AS, Buitrago G, Lindholm B, et al. Dialysis outcomes in a middle-income country: An updated comparison of patient mortality between hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif*. 2022;51(9):780-90.
6. Sanabria M, Muñoz J, Trillos C, Hernández G, Latorre C, Díaz CS, et al. Dialysis outcomes in Colombia (DOC) study: A comparison of patient survival on peritoneal dialysis vs. hemodialysis in Colombia. *Kidney Int*. 2008;73:S165-72.
7. Valderrama LA, Barrera L, Cantor EJ, Muñoz J, Arango J, Tobon C, et al. Mortality in high-flux hemodialysis vs. high-volume hemodiafiltration in Colombian clinical practice: A propensity score matching study. *Kidney Dial*. 2022;2(2):209-20.
8. Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, Strippoli GFM, Canaud B, Hegbrant J, et al. Effect of hemodiafiltration or hemodialysis on mortality in kidney failure. *N Engl J Med*. 2023;389(8):700-9.

Impacto de la hemodiafiltración de alto volumen en sobrevida de pacientes en hemodiálisis de Argentina

Impact of high-volume hemodiafiltration on survival of hemodialysis patients in Argentina

Sergio E. Liderman^{1*}, Marcelo H. Puddu¹, Marcelo D. Ferder¹, María I. Díaz-Bessone² y Adrián M. Guinsburg²

¹Fresenius Medical Care Argentina, Buenos Aires, Argentina; ²Global Medical Office, Fresenius Medical Care, Waltham, United States

Resumen

Tras una experiencia inicial en el uso de la hemodiafiltración en línea (OL-HDF) que se inició en Argentina en 2006 con máquinas convencionales adaptadas con un módulo ad-hoc, se evolucionó en 2012 al uso de máquinas diseñadas para tal fin, cuya implementación se amplió conforme se fueron adecuando las características de pureza del agua, capacitando a los prestadores, ganando aceptación por los financiadores, y la ampliación de los criterios de inclusión para alcanzar en 2023 un 39% de los pacientes en hemodiálisis. Se logró una elevada tasa de cumplimiento de los objetivos de anemia, depuración de toxinas y volúmenes de sustitución. También se logró demostrar a través metodología estadística (“Propensity score” y técnicas de machine-learning como “DoWhy”) el impacto en la tasa de mortalidad cuando los volúmenes convectivos son superiores a 23 L/sesión, así como la probabilidad de alcanzar otros objetivos (anemia, calcemia, fosfatemia, albúmina, etc).

Palabras clave: Hemodiafiltración. Mortalidad. Sobrevida. Propensity score. DoWhy.

Abstract

After an initial experience in the use of on-line hemodiafiltration (OL-HDF) that began in Argentina in 2006 with conventional machines adapted with an ad-hoc module, in 2012 it evolved to the use of machines designed for that purpose, whose implementation was expanded as the purity characteristics of the water were adapted, providers were trained, acceptance by funders was gained, and inclusion criteria were expanded to reach 39% of hemodialysis patients by 2023. High rate of compliance with targets of anemia, toxin clearance and substitution volumes were achieved. It was also possible to prove through statistical methods (as “Propensity score” and machine-learning techniques such as “DoWhy”) the impact on the mortality rate when convective volumes are greater than 23 L/session, as well as the probability of achieving other goals (anemia, calcium, phosphorus, albumin, etc.).

Keywords: Hemodiafiltration. Mortality. Survival. Propensity score. DoWhy.

*Correspondencia:

Sergio E. Liderman

E-mail: sergio.liderman@freseniusmedicalcare.com

2444-9032/© 2024 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-02-2024

Fecha de aceptación: 11-03-2024

DOI: 10.24875/NEFRO.M24000032

Disponible en internet: 10-06-2024

Nefro Latinoam. 2024;Supl. 1:63-68

www.nefrologialatinoamericana.com

Implementación y desarrollo de la modalidad hemodiafiltración en línea en Argentina

Las primeras experiencias de hemodiafiltración (HDF) en pacientes con ERC 5D (enfermedad renal crónica en diálisis) fueron realizadas en Fresenius Argentina en el año 2006, utilizando equipamiento convencional, máquinas Fresenius 4008S con un módulo agregado que permitía la producción de dializado estéril mediante la utilización de dos filtros retentivos de bacterias y endotoxinas, y la infusión al paciente mediante una bomba de este como solución de reposición. Desde ese momento hasta 2012 se realizaron tratamientos aislados en muy pocas clínicas, fundamentalmente debido a que, entre otras cosas, el equipamiento no resultaba práctico: requería mucha atención por parte de enfermería, la hemoconcentración resultaba difícil de controlar, etc.

A fines de 2012 se comienzan a incorporar máquinas Fresenius 5008S especialmente diseñadas para realizar hemodiafiltración de alto volumen (HV-HDF), lo que permitió simplificar la tarea, facilitando el proyecto de implementación de la técnica en las unidades de Fresenius Argentina.

Dicho proyecto se basó en la incorporación progresiva de la modalidad en todas las clínicas. Inicialmente se creó un grupo de trabajo multidisciplinario con la finalidad de planificar las actividades, desde lo médico definir criterios y estándares de tratamiento en cuanto a población a incluir y objetivos terapéuticos, y desde lo comercial para poder lograr el financiamiento necesario debido al mayor costo derivado de la necesidad de contar con equipamiento más costoso, la necesidad de utilizar consumibles de mayor valor y de descartar el dializador en cada tratamiento.

Los estándares propuestos como objetivos médicos fueron: un tiempo efectivo de diálisis no inferior a 240 minutos, un spKt/V medido por monitor de aclaramiento en línea (OCM®) no inferior a 1.4 y un volumen de sustitución no inferior a 21 litros por procedimiento. Se eligió utilizar el volumen de sustitución como indicador de la dosis convectiva dado que este dato es obtenido directamente del monitor de diálisis sin la necesidad de cálculo por parte del operador. Esto correspondería a un volumen convectivo de 23 litros teniendo en cuenta que el volumen convectivo es la suma del volumen de sustitución + el volumen de ultrafiltración, ya que la ultrafiltración promedio es cercana a los 2 litros.

A pesar de que en Argentina es una práctica habitual el reuso del dializador, se tomó la decisión de realizar HV-HDF con descarte dado que la generación del

fouling de proteínas que tapiza la membrana del dializador a lo largo del tratamiento no es eliminada eficientemente en el proceso de reuso, por lo cual en el filtro reprocesado se reduce el coeficiente de ultrafiltración, dificultándose la obtención de las ventajas de los altos volúmenes convectivos.

A fin de focalizar el esfuerzo por parte de los financiadores y debido a la imposibilidad de incorporar equipamiento en forma masiva, se definieron criterios de inclusión de la modalidad basados en la bibliografía disponible, con el objetivo de incorporar aquellos pacientes que mayor beneficio pudieran obtener de esta. Si bien no existen criterios de exclusión para HDF, la definición de criterios de inclusión permitió ir incorporando pacientes y tecnología en forma progresiva; para los financiadores significó la incorporación de un número limitado de pacientes acotando el esfuerzo económico a aquellos pacientes con mayores posibilidades de beneficiarse de la modalidad.

Los criterios iniciales fueron:

- Pacientes pediátricos.
- Pacientes jóvenes (< 65 años) con contraindicación de trasplante renal.
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica durante el procedimiento dialítico.
- Pacientes con hiperfosfatemia que no responde a las medidas habituales.
- Pacientes con enfermedad por β 2-microglobulina.
- Pacientes con polineuropatía.
- Pacientes con malnutrición, inflamación y aterosclerosis.
- Pacientes con hipertensión arterial severa por imposibilidad de alcanzar el peso seco.

Si bien esta estrategia permitió el desarrollo inicial de la terapia, a medida que fue incorporándose tecnología y se fueron viendo buenos resultados, se transformó en una limitante para el crecimiento por lo cual, ya con datos propios y mucha más bibliografía incorporamos criterios nuevos a los ya existentes:

- Pacientes de menos de 50 años sin posibilidad de trasplante con donante vivo.
- Pacientes portadores de enfermedad cardíaca:
 - Miocardiopatía dilatada o hipertrófica con déficit de función sistólica (fracción de eyección < 30%).
 - Cardiopatía isquémica no pasible de revascularización.
 - Valvulopatías con bajo gasto.
- Intolerancia al tratamiento dialítico (cefaleas, calambres, náuseas, etc.).
- Prurito e insomnio sin respuesta al tratamiento.
- Síndrome de piernas inquietas.

Si bien estos criterios fueron los de mayor importancia, en Argentina existen más de 400 financiadores del

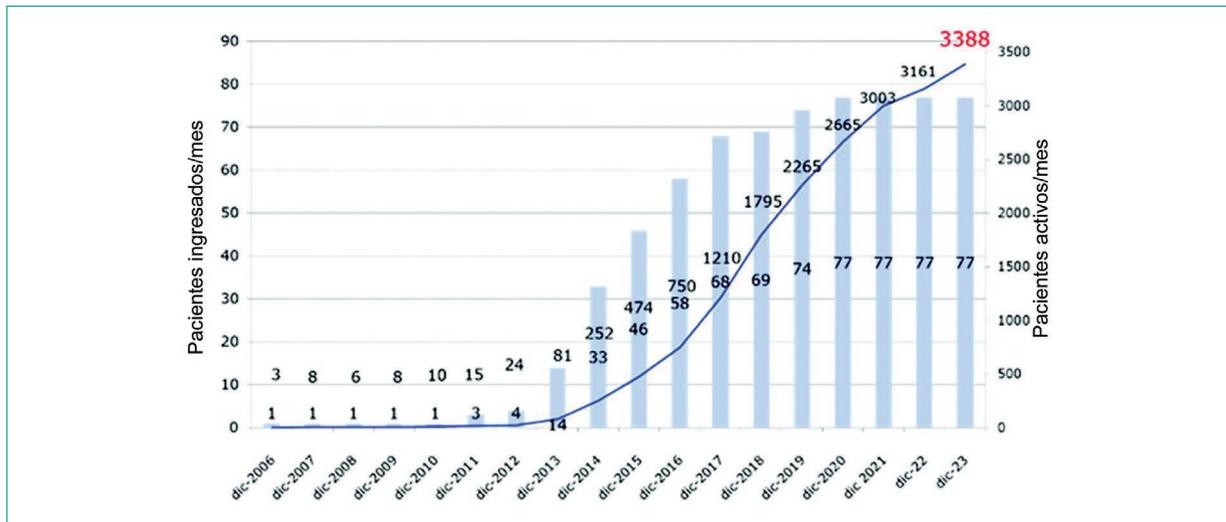


Figura 1. Evolución del crecimiento de la técnica en Argentina.

tratamiento dialítico con sus estructuras independientes y con médicos auditores propios. Hubo financiadores que propiciaron la incorporación de todos sus pacientes a la modalidad sin tener en cuenta los criterios, otros que nunca aceptaron su inclusión y entre ellos situaciones en las cuales el auditor del financiador definía los criterios de incorporación que consideraba más justificados para su grupo de pacientes.

La estrategia comercial se basó en comenzar primero con el sector privado, más propenso a la innovación, continuando con el sector de obras sociales sindicales y retirados, y posteriormente abarcando el sector público.

La implementación en las clínicas se realizó en forma escalonada con un plan que consistió en:

- Evaluación de las características de la unidad, fundamentalmente la situación de la planta de agua respecto del cumplimiento de los estándares definidos por las normas ISO para calidad de agua y líquidos de diálisis. Las unidades que requerían algún tipo de modificación en la planta o en las cuales no estaba asegurado el cumplimiento de los estándares ingresaban en un proceso de revisión y en caso de necesitarse se tomaban acciones correctivas. Los estándares requeridos fueron:
 - Físicoquímico en norma ISO con una antigüedad no mayor a 6 meses.
 - Rechazo salino de la ósmosis inversa superior al 98%.
 - Conteo de colonias en el agua < 100 UFC/ml durante los últimos 6 meses.
 - Dosaje de endotoxinas < 0.25 UE/ml durante los últimos 6 meses.

- Programa de capacitación. Se realizaron capacitaciones de todo el personal involucrado en el proceso de gestión y en el tratamiento propiamente dicho.
- Administración:
 - Documentación necesaria para la aprobación y facturación de la modalidad.
- Médicos y enfermería:
 - Conceptos teóricos y prácticos de la HDF.
 - Criterios de selección de los pacientes.
 - Objetivos médicos, importancia del volumen convectivo.
 - Prescripción adecuada para lograr alcanzar los objetivos.
 - Ventajas del equipamiento más allá de la técnica:
 - AutoSub: (herramienta de *retroalimentación* incluida en el modelo Fresenius 5008, que permite regular la tasa de hemofiltración según la viscosidad de la sangre y la resistencia venosa, evitando la pérdida de desempeño por hiperviscosidad).
 - Medición de recirculado y flujo del acceso vascular por técnica de termodilución.
- Enfermería:
 - Capacitación teórica en la modalidad.
 - Capacitación práctica en el manejo del equipamiento.
 - Inicio de la modalidad con la presencia del capacitador durante los primeros tratamientos.

También se llevaron a cabo capacitaciones del equipo comercial, gerentes y administradores, que facilitaron comprender las características y ventajas de la terapia.

En la figura 1 podemos ver en las barras la progresión de la incorporación de la técnica en las diferentes

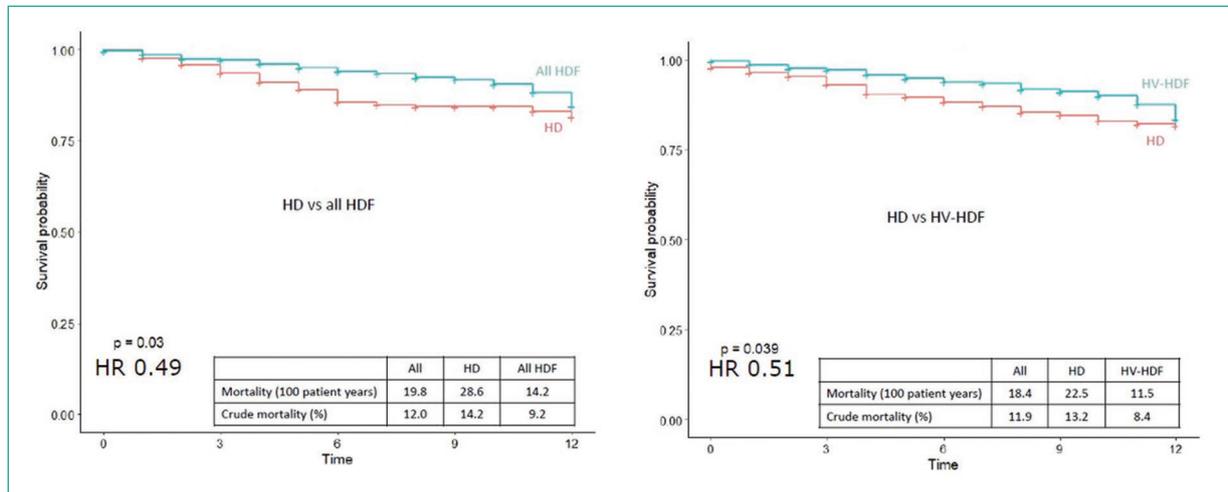


Figura 2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier por propensity score para HDF en general vs HD (IZQ); y para HV-HDF vs HD (DER). HD: hemodiálisis; HDF: hemodiafiltración; HR: hazard ratio; HV-HDF: hemodiafiltración de alto flujo.

unidades de Fresenius Medical Care (FME) Argentina, actualmente todas las unidades cuentan con la modalidad. La línea indica la progresión del número de pacientes al final de cada periodo con un crecimiento sostenido a lo largo de los años.

Al 31 de diciembre de 2023 el número de pacientes en HV-HDF representa el 34% del total de pacientes en terapia sustitutiva renal de FME Argentina y el 39% de los pacientes en hemodiálisis (HD) (excluyendo diálisis peritoneal). De estos 3,388 pacientes en HV-HDF el 86% cumplían con el objetivo de spKt/V de 1.4, el 87% con un tiempo efectivo de diálisis superior a 240 minutos/sesión y el 80.2% con el objetivo de volumen de sustitución superior a 21 litros.

Evidencia científica sobre reducción de la mortalidad en Argentina

Si bien las ventajas de la HDF en relación con la HD resultan bastante obvias al observar los datos recogidos por el Registro Argentino de Hemodiálisis, también es verdad que estas observaciones están sujetas a sesgos (p.ej., de selección) e influenciadas por la heterogeneidad de múltiples variables de confusión (edad, sexo, diabetes, estado nutricional, adecuación dialítica, tiempo de tratamiento, *vintage*, fosfatemia, acceso vascular, hiperparatiroidismo, etc.), por lo que el análisis de estas amerita el uso de herramientas estadísticas que permitan discriminar el efecto de cada

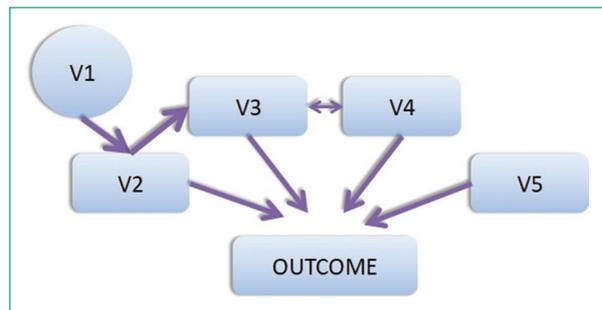


Figura 3. Representación gráfica de un modelo causal de DoWhy, donde diferentes variables de interés se interrelacionan para impactar en el "outcome" (variable objeto de estudio).

una de estas variables más allá de la modalidad dialítica en sí misma.

Una primera aproximación a este enfoque fue presentada en el Congreso de ASN 2019 por el grupo de Fresenius Latinoamérica¹, mostrando los datos retrospectivos obtenidos de 73 clínicas de Argentina, incluyendo 12,911 pacientes, de los cuales 11,111 recibían HD y 1,800 HDF. Los pacientes que habían cambiado de modalidad de HD a HDF fueron incluidos luego de un periodo de un mes de *wash-out* de adaptación a la técnica. El *outcome* primario fue la mortalidad a 12 meses por todas las causas. Utilizando la técnica del *propensity score matching*, los pacientes fueron emparejados para conformar cuatro cohortes: todos los

Tabla 1. Datos basales de la población estudiada

	Total	HD	HDF	p
Edad (años)	58.4 ± 16.7	58.6 ± 16.7	53.9 ± 16.5	< 0.0001
Sexo masculino%	59.5	59.3	65.7	< 0.0001
Vintage (años)	1.45 ± 3	1.4 ± 2.97	3.17 ± 3.78	< 0.0001
Diabetes%	35.7	35.7	37.8	0.02
Hipertensión%	56.3	55.8	73.3	< 0.0001
Isquemia miocárdica%	5.8	5.6	10.3	< 0.0001
Otras enferm. cardiacas	10.5	10.1	25.9	< 0.0001

HD: hemodiálisis; HDF: hemodiafiltración.

pacientes en HDF (n = 538) vs. todos los pacientes en HD (n = 485), y HV-HDF, definida como > 70% de los tratamientos con ≥ 23 L de volumen de sustitución (n = 371) vs. HD (n = 537). Las variables consideradas en la definición del *score* fueron: edad, sexo, diabetes, fosfatemia, albuminemia, acceso vascular (definitivo vs. catéter), estado de hidratación (medido por bioimpedancia), *vintage* y tensión arterial sistólica prediálisis. El análisis de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier comparando las cohortes emparejadas por *propensity score* mostró un beneficio de supervivencia para HDF comparado con HD (14.2 frente a 28.6 muertes/100 pacientes-año; p = 0.03); y para HV-HDF frente a la HD (11.5 frente a 22.5 muertes/100 pacientes-año; p = 0.039), no mostrándose beneficio para HDF cuando los volúmenes convectivos eran inferiores a 23 l/sesión (24.4 frente a 23.4/100 pacientes-año, p NS) (Fig. 2).

Un enfoque más novedoso para controlar el sesgo por selección fue presentado recientemente por Guinsburg et al.² y se basó en el uso de una herramienta de *machine-learning* llamada DoWhy. DoWhy es una librería de Python de código abierto creada con suposiciones causales, organizada en torno a los cuatro pasos clave necesarios para cualquier análisis causal: modelar, identificar, estimar y refutar. El modelo codifica el conocimiento previo como un gráfico causal formal. A partir de este diseño, y el procesamiento de los datos ingresados, el modelo causal describe cómo los valores de cada nodo son influenciados por los valores en sus nodos paternos (Fig. 3). Mediante métodos estadísticos realiza una estimación y, finalmente, intenta refutar la estimación obtenida probando la solidez de los supuestos iniciales del modelo³. De esta forma DoWhy proporciona un método sistemático para modelar relaciones causales por medio

Tabla 2. Porcentaje de cambio en el riesgo de cada *outcome* según el modelo predictivo

	HDF vs. HD	HV-HDF vs. HD
n	65,465	65,240
N HD	62,689	62,689
N HDF	2,776	2,551
Riesgo de muerte	-4.04%	-5.1%
Logro de objetivos		
Hb 10-12 g/dl	+ 7.0%	+ 6.6%
Albúmina (≥ 3.5 g/l)	+ 10.5%	+ 15.6%
Calcemia (8.4-9.5 mg/dl)	+ 8.1%	+ 7.4%
Fosfatemia (3.5-5.5 mg/dl)	+ 8.4%	+ 10.6%
PTH (130-585 ng/ml)	+ 5.8%	+ 3.0%
spKt/V (≥ 1.2)	+ 5.6%	+ 7.2%
PAS pre-HD (≥ 130 mmHg)	+ 6.8%	+ 9.3%

Hb: hemoglobina; HD: hemodiálisis; HDF: hemodiafiltración; PAS: presión arterial sistólica; PTH: hormona paratiroidea.

de representaciones gráficas, asegurando que todas las suposiciones subyacentes estén claramente establecidas y sean transparentes.

Utilizando esta metodología se analizaron los pacientes de unidades FME de Latinoamérica incidentes a terapia sustitutiva a lo largo de 10 años (2012-2022) que hayan estado 90 días o más en tratamiento y definiendo la modalidad cuando más del 90% de las sesiones habían sido realizadas en la misma y HV-HDF con volumen de sustitución > 21 l/sesión. De un total de 99,496 pacientes, el modelo comparó 62,698 en HD de alto flujo con 2,776 en HDF (todos), así como 65,240 en HD con los 2,551 que cumplían requisitos para HV-HDF. Es de notar que en los datos basales, excepto por la edad (que fue significativamente inferior), se

podieron observar mayores factores de riesgo (diabetes, *vintage*, enfermedad cardiovascular, sexo masculino) para el grupo HV-HDF que para HD (Tabla 1).

El análisis de estos datos en el modelo creado por DoWhy mostró una reducción del riesgo de muerte al año por todas las causas del -4.04% para HDF (todos), diferencia que aumenta al -5.1% cuando se cumplen criterios para HV-HDF, en comparación a la HD de alto flujo. Es interesante que en el objetivo secundario los autores también pudieron observar un aumento en las probabilidades de alcanzar valores objetivos para hemoglobina (+7%), albúmina (+10.5%), calcemia (+8.1%), fosfatemia (+8.4%), hormona paratiroidea intacta (+5.8%), spKt/V (+5.6%) y presión arterial sistólica (+6.8%) cuando se comparara HDF con HD, aun considerando que el grupo HDF presentaba mayores factores de riesgo cardiovascular (Tabla 2).

Concluimos según la experiencia y los estudios mencionados que, tras analizar por diferentes metodologías para corregir por las posibles causas de confusión, la HDF y en especial la HV-HDF reducen el riesgo de mortalidad comparado con la HD convencional con alto flujo, aún en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, y aumenta las posibilidades de alcanzar objetivos clínicos relevantes en estos pacientes.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses. Los autores son o fueron empleados de FMC al momento de la publicación de estos resultados.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Ferder MD, Ye X, Raimann JG, Kotanko P, Puddu MH, Marelli C, et al. Improved survival with high-volume hemodiafiltration in Argentina: A propensity score-matched cohort study [Abstract FR-PO455]. *Kidney Week 2019*. Washington Convention Center, November 08, 2019.
2. Guinsburg AM, Diaz Bessone MI, Caseiro JM, Hymes JL. Use of a novel machine learning tool ("DoWhy") to compare mortality risk between high volume hemodiafiltration (HV-HDF) and hemodialysis (HD) patients in a large cohort from Latin America (LA). *J Am Soc Nephrol* 2023;34:528.
3. Sharma A, Kiciman E. *Dowhy: An end-to-end library for causal inference* [Internet]. Cornell University, Arxiv; 2020. Disponible en: <https://arxiv.org/abs/2011.04216>

Evidencia en mortalidad y sobrevida en el registro argentino de diálisis y trasplante

Evidence on mortality and survival in the Argentine registry of dialysis and transplantation

Sergio Marinovich¹ y Guillermo Rosa-Díez^{1,2*}

¹Comité de Epidemiología y Registro, Registro Argentino de Diálisis y Trasplante, Sociedad Argentina de Nefrología; ²Servicio de Nefrología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

Resumen

En Argentina, el registro de pacientes al ingreso o egreso a diálisis es de carácter obligatorio, lo que permite conocer la mortalidad y la sobrevida asociada al tipo de modalidad dialítica, hemodiálisis convencional (HD), diálisis peritoneal (DP) y hemodiafiltración on line (HDF-OL). Estudio retrospectivo, utilizando el registro argentino de diálisis y trasplante. Se comparó la mortalidad y la sobrevida de los pacientes en HDF-OL y DP con la de los pacientes en HD, siendo esta última la referente en la estandarización. Siendo que la HDF-OL comenzó a registrarse en el 2014, se tomó como cohorte aquella comprendida entre el 2014 al 2022. La modalidad dialítica de primera elección al ingreso a diálisis es la HD, representando el 91.5% de los pacientes incidentes. La DP representa el 8.5% en 2022. En el 2014 se comenzaron a registrar los pacientes en hemodiafiltración online (HDF-OL), llegando a representar al 6.3% de los incidentes. La HDF-OL se asoció a una reducción de la mortalidad del 39%, y una reducción del 23% para la DP, en comparación con HD convencional. Comenzar en DP o en HDF-OL estuvo asociado a una disminución del riesgo relativo de muerte entre el 35 y el 48% cuando se compara con comenzar en HD, en la población incidente en diálisis crónica en Argentina. Nuestro registro muestra el efecto beneficioso de la HDF-OL en comparación con la HD, cabe destacar que a diferencia de otros estudios llevados a cabo hasta la fecha, se ha incluido en dicho análisis a la DP, la cual muestra beneficios algo menores que la HDF-OL pero superiores a la HD.

Palabras clave: Argentina. Mortalidad. Sobrevida. Hemodiafiltración.

Abstract

In Argentina, the registration of patients upon admission or discharge to dialysis is mandatory, which allows knowing the mortality and survival associated with the type of dialysis modality, conventional hemodialysis (HD), peritoneal dialysis (PD) and online hemodiafiltration (OL-HDF). Retrospective study, using the Argentine dialysis and transplant registry. Mortality and survival of patients on HDF-OL and PD were compared with that of patients on HD, the latter being the reference in standardization. Since the HDF-OL began to register in 2014, the cohort between 2014 and 2022 was taken as the cohort. The first choice dialysis modality upon admission to dialysis is HD, representing 91.5% of incident patients. PD represents 8.5% in 2022. In 2014, patients in online hemodiafiltration (OL-HDF) began to be registered, representing 6.3% of incidents. OL-HDF was associated with a 39% reduction in mortality, and a 23% reduction for PD, compared to conventional HD. Starting on PD or HDF-OL was associated with a decrease in the relative risk of death between 35 and 48% when compared to starting

*Correspondencia:

Guillermo Rosa-Díez
E-mail: grosadiez@gmail.com

Fecha de recepción: 29-02-2024
Fecha de aceptación: 11-03-2024
DOI: 10.24875/NEFRO.M24000033

Disponible en internet: 10-06-2024
Nefro Latinoam. 2024;Supl. 1:69-77
www.nefrologialatinoamericana.com

2444-9032/© 2024 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

on HD, in the incident population on chronic dialysis in Argentina. Our registry shows the beneficial effect of OL-HDF compared to HD. It should be noted that unlike other studies carried out to date, PD has been included in said analysis, which shows somewhat lower benefits than HDF-OL but superior to HD.

Keywords: Argentina. Mortality. Survival. Hemodiafiltration.

El registro argentino de diálisis y trasplante

En Argentina, el registro de pacientes al ingreso o egreso a diálisis es de carácter obligatorio. Al ingreso de cada paciente debe completarse un formulario denominado DRI (primer ingreso de paciente a diálisis crónica), que contiene un cuestionario que debe ser respondido por profesionales de nefrología o especialistas en nefrología y asistentes sociales, y firmado bajo declaración jurada por la dirección del centro de diálisis, para ser enviado a la oficina central de dicho registro dependiente del INCUCAI. El cuestionario incluye variables demográficas, peso y talla, diagnóstico de ingreso (causa de enfermedad renal crónica), enfermedades preexistentes (comorbilidades), variables del laboratorio y serología inicial, modalidad de diálisis, tipo de acceso vascular, vacunación para hepatitis B, capacidad funcional, variables socioeconómicas (nivel de estudio, situación laboral, ingresos, vivienda) en el momento en que el paciente inicia por primera vez en su vida tratamiento dialítico crónico.

Las características del Registro Argentino de Diálisis Crónica aseguran la completitud de los datos de ingreso a diálisis, así como también su seguimiento, ya que se exige el reporte de continuidad de tratamiento o suspensión. Anualmente al 31 de diciembre de cada año se confirman los resultados de fallecimiento por medio del registro nacional de la personas, lo que asegura la ausencia de pérdida de seguimiento.

El primer informe con datos de diálisis crónica de Argentina de los años 2004-2005 fue editado en 2007¹, siendo publicado anualmente hasta la fecha. Para el presente artículo se cuenta con la cohorte de pacientes que ingresaron a diálisis desde el 1 de abril del año 2004 hasta el 31 de diciembre de 2022².

En dichos informes anuales se analizan las variables de ingreso incluyendo la modalidad de diálisis, para establecer la mortalidad, así como también la sobrevida. Las tasas de mortalidad por 100 paciente/años de exposición (100 P/AER) se determinan calculando el tiempo al riesgo de cada paciente hasta el evento muerte o hasta el egreso o hasta el final del año a considerar si el egreso de diálisis no se produjo. Para la evaluación de sobrevida se utiliza el método de Kaplan-Meier. Para comparación de diversas poblaciones se utiliza la prueba

Log Rank (Mantel-Cox). Para determinar covariadas predictoras se utiliza el modelo del riesgo proporcional de Cox multivariante, método adelante condicional.

Mortalidad y modalidad de diálisis en Argentina

En la Argentina la modalidad dialítica de primera elección al ingreso a diálisis es la hemodiálisis (HD), que representaba el 91.5% de los pacientes incidentes al 2022. Cabe destacarse que en el registro argentino se incluye bajo el nombre de HD convencional a la hemodiálisis de bajo y alto flujo (HD-CONV). La diálisis peritoneal (DP) ha mostrado un crecimiento a lo largo del tiempo, siendo del 2.3% de los incidentes en 2005 al 8.5% en 2022. Finalmente, en el 2014 se comenzaron a registrar los pacientes en hemodiafiltración *online* (HDF-OL), llegando a representar al 6.3% de los incidentes al 2022 (Fig. 1).

Se comparó la mortalidad de los pacientes en HDF-OL y DP con la de los pacientes en HD-CONV, siendo esta última la referente en la estandarización. Siendo que la HDF-OL comenzó a registrarse en el 2014, se tomó como cohorte aquella comprendida entre el 2014 al 2022.

En la [tabla 1](#) se muestran las características de los pacientes para las tres modalidades y para los trienios 2014-2016, 2017-2019 y 2020-2022. Se describe la edad, el sexo, la presencia de nefropatía diabética y un cuarto factor, el financiador, ya que este último depende el grado de aceptación o autorización para la HDF-OL.

La mortalidad fue ajustada por dichas variables y fue analizada tanto en los trienios previamente mencionados como en el periodo total 2014-2022; incluyendo un análisis por grupos de edad del paciente cada diez años.

En el periodo en 2014-2016, la mortalidad de HDF-OL pasó de 5.14 a 6.09 muertos por 100 P/AER, resultando un 68% significativamente menor a la mortalidad de los pacientes en HD-CONV [Razón de mortalidad estandarizada (RME): 0.32; chi cuadrada [χ^2] de 98.1; $p = 0.000$]. La mortalidad de DP pasó de 10.75 a 15.25 muertos por 100 P/AER, resultando un 19% significativamente menor a la mortalidad de los pacientes en HD-CONV (RME: 0.81; χ^2 : 23.8; $p = 0.000$). En el periodo 2017-2019, la mortalidad de HDF-OL pasó de 8.72 a 9.13 muertos por 100 P/AER, resultando un 51% significativamente menor

Tabla 1. Características de la cohorte 2014-2022 para las tres modalidades dialíticas

Características de las poblaciones en el período 2014-2022				
Generales	HD convencional	HDF en línea	Diálisis peritoneal	Comparación de grupos (p)
Pacientes años al riesgo	229713702.0	17915195.0	18165834.0	
Edad promedio	58.8 (± 16.4)	59.5 (± 16.4)	49.4 (± 20.2)	1-2 = 0.000; 1-3 = 0.000; 2-3 = 0.000
% pac. de ≥ 60 años	528942074155921.0	539425382996427.0	345578966324509.0	1-2 = 0.002; 1-3 = 0.000; 2-3 = 0.000
% pac. sexo masculino	58.5	61.4	48.2	1-2 = 0.000; 1-3 = 0.000; 2-3 = 0.000
% pac. con nefropatía diabética	30.0	24.7	17.4	1-2 = 0.000; 1-3 = 0.000; 2-3 = 0.000
Porcentaje de participación de los financiadores				
PAMI	37.8	36.4	21.8	0.000
Incluir salud	18.9	1.1	13.4	
Obras sociales provinciales	17.8	7.2	20.6	
Obras sociales sindicales	9.9	29.7	21.6	
Subsidios provinciales	9.05	1.2	8.0	
Otras obras sociales	2.6	7.8	3.5	
Prepagas	2.6	15.6	8.0	
Sistema público de salud	1.0	0.1	2.2	
Mutuales	0.3	1.0	0.8	
Art	0.0	0.1	0.1	

PAMI: programa de asistencia médica integral; pac.: pacientes.

a la mortalidad de los pacientes en HD-CONV (RME: 0.49; χ^2 : 287.6; p = 0.000). La mortalidad de DP pasó de 10.77 a 14.66 muertos por 100 P/AER, resultando un 22% significativamente menor a la mortalidad de los pacientes en HD-CONV (RME: 0.78; χ^2 : 39.6; p = 0.000). En el periodo de 2020-2022, la mortalidad de HDF-OL pasó de 14.52 a 14.48 muertos por 100 P/AER, resultando un 33% significativamente menor a la mortalidad de los pacientes en HD-CONV (RME: 0.67; χ^2 : 256.2; p = 0.000). La mortalidad de DP pasó de 12.15 a 15.55 muertos por 100 P/AER, resultando un 29% significativamente menor a la mortalidad de los pacientes en HD-CONV (RME: 0.71; χ^2 : 98.9; p = 0.000).

Por último, sumando los tres trienios, en el periodo 2014-2022, la mortalidad de HDF-OL pasó de 11.85 a 11.98 muertos por 100 P/AER, resultando un 39% significativamente menor a la mortalidad de los pacientes en HD-CONV (RME: 0.61; χ^2 : 540.0; p = 0.000). La mortalidad de DP pasó de 11.31 a 15.23 muertos por 100 P/AER, resultando un 23% significativamente menor a la mortalidad de los pacientes en HD-CONV (RME: 0.77; χ^2 : 138.0; p = 0.000).

Cabe destacarse un aumento de la mortalidad para las tres modalidades en el trienio 2020-2022, correspondiente a la pandemia de COVID, siendo este menor en DP seguramente atribuible a su carácter domiciliario beneficioso; aunque la HDF-OL siguió mostrando menor mortalidad que la DP (Tabla 2 y Fig. 2).

Si analizamos por grupos de edad (Fig. 3), se encontraron diferencias muy significativas cuando se compararon las tasas (ajustadas por sexo, nefropatía diabética y aceptación por financiadores) en todos los grupos etarios en el periodo 2014-2022, a excepción de los dos grupos de menor edad (0-9 y 10-19 años) en HDF-OL. La HDF-OL en los grupos de 20 o más años que mostró una mortalidad significativamente menor en comparación con DP y HD-CONV; destacándose que la brecha de mortalidad entre HD-CONV y HDF-OL muestra un aumento directamente proporcional a la edad del paciente. A su vez, la DP mostró ser la opción de primera elección para el grupo de 10-19 años en términos de mortalidad; cabe destacarse que si bien en el grupo de 0-9 años la HDF-OL presentó 0.0 muertos por 110 P/AER en 2014-2022, el número de paciente-años expuestos fueron muy pocos, solo 11, en cambio la DP contó con 832 paciente-años, dándole más robustez al valor de tasa.

En resumen, constatamos que la HDF-OL se asoció a una reducción de la mortalidad del 39%, y una reducción del 23% para la DP, en comparación con HD convencional.

Sobrevida y modalidad de diálisis

En la misma cohorte estudiada se evaluó la sobrevida de las tres modalidades de diálisis. Para ello se

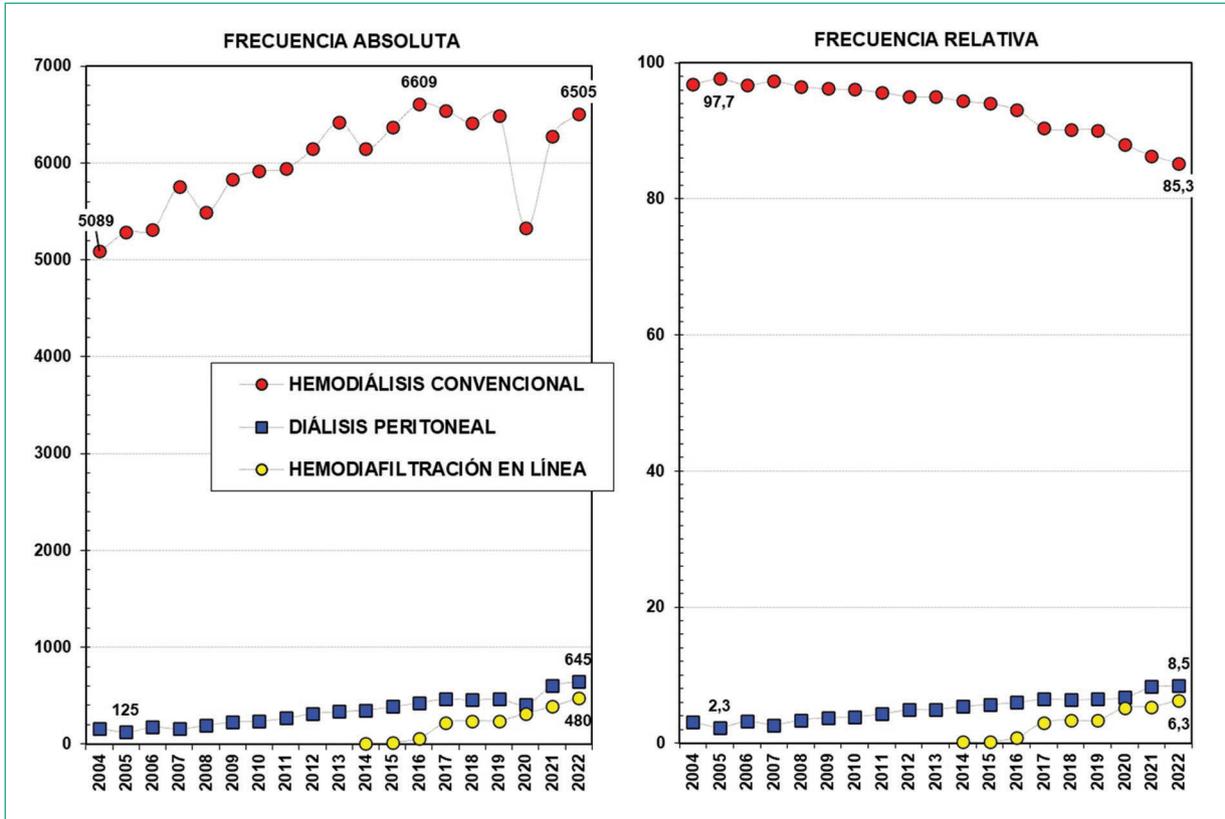


Figura 1. Frecuencia de la primera modalidad de diálisis al ingreso, cohorte 2004-2022.

consideraron las variables registradas al ingreso con el DRI, detalladas en la tabla 3.

La evaluación de la supervivencia no ajustada (método de Kaplan-Meier), muestra que la DP y la HDF-OL tienen significativa mayor supervivencia que la HD hasta los 88 meses. El corte a los 60 meses muestra una supervivencia del 56.5% para DP, del 54.0% para HDF-OL y tan solo del 37.4% para HD ($p = 0.000$) (Fig. 4). Posteriormente, realizamos cinco modelos de Cox (Tabla 4):

- El primero es univariante, muestra un 34% de menor riesgo si se comienza en HDF-OL y un 55% de menor riesgo si se comienza en DP (casos perdidos 0%).
- En el segundo se agregan las variables edad, sexo y nefropatía diabética como causa de ingreso a diálisis, siendo un 36% de menor riesgo si se comienza en HDF-OL y un 40% de menor riesgo si se comienza en DP (casos perdidos 0%).
- En el tercero, a las anteriores variables se agregaron las cardiovasculocerebrales, mostrando un 41% de menor riesgo si se comienza en HDF-OL y un 41% de menor riesgo si se comienza en DP (casos perdidos: 13%).

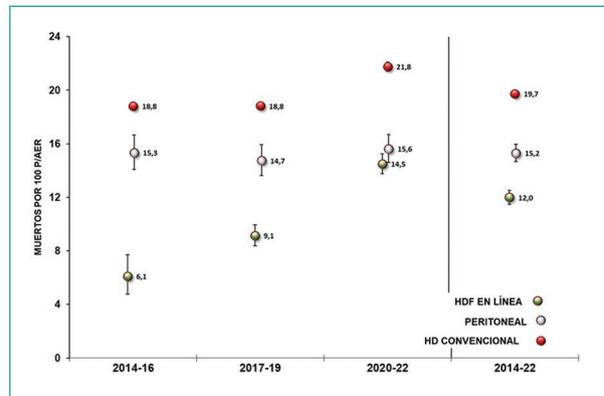


Figura 2. Frecuencia de la primera modalidad de diálisis al ingreso, cohorte 2004-2022. HD: hemodiálisis; HDF: hemodiafiltración.

- En el cuarto modelo, se le adicionan nueve variables más: albuminemia menor a 3.5 g/dl, presencia de anticuerpos HIV positivo, neoplasia en últimos cinco años, no residir en Ciudad de Buenos Aires, Índice de filtrado glomerular estimado (IFG_e) igual o mayor a 15 ml/m, tabaquismo en últimos 10 años,

Tabla 2. Tasas de mortalidad crudas y ajustadas de paciente en DP, HDF-OL y HD-CONV en los trienios 2014-16, 2017-19, 2020-22 y el periodo completo 2014-2022, ajustadas por edad, sexo, etiología (diabetes) y financiador

Comparación de las tasas de mortalidad de pacientes en hemodiálisis convencional, hemodiafiltración en línea y diálisis peritoneal											
Período	Hemodiafiltración en línea						HD convencional			Comparación	
	Tasa bruta			Tasa ajustada			Tasa referente			χ^2	p
	Media	L.INF	L.SUP	Media	L.INF	L.SUP	Media	L.INF	L.SUP		
2014-16	5.14	4.01	6.49	6.09	4.75	7.69	18.80	18.50	19.10	98.1	0.000
2017-19	8.72	7.99	9.50	9.13	8.37	9.94	18.82	18.52	19.13	287.6	0.000
2020-22	14.52	13.80	15.26	14.48	13.76	15.22	21.76	21.42	22.10	256.2	0.000
2014-22	11.85	11.35	12.37	11.98	11.47	12.50	19.73	19.55	19.91	540.0	0.000

Período	Diálisis peritoneal						HD convencional			Comparación	
	Tasa bruta			Tasa ajustada			Tasa referente			χ^2	p
	Media	L.INF	L.SUP	Media	L.INF	L.SUP	Media	L.INF	L.SUP		
2014-16	10.75	9.87	11.69	15.25	14.00	16.59	18.80	18.50	19.10	23.8	0.000
2017-19	10.77	9.95	11.64	14.66	13.55	15.85	18.82	18.52	19.13	39.6	0.000
2020-22	12.15	11.35	12.98	15.55	14.53	16.62	21.76	21.42	22.10	98.9	0.000
2014-22	11.31	10.82	11.81	15.23	14.58	15.91	19.73	19.55	19.91	138.0	0.000

Tasas de mortalidad crudas y ajustadas de pacientes en diálisis peritoneal, hemodiafiltración en línea y hemodiálisis convencional en los trienios 2014-16, 2017-19, 2020-22 y el periodo completo 2014-22; ajustadas por edad, sexo, etiología y grado de aceptación de la hemodiafiltración en línea por financiadores. Referencia tasas de mortalidad crudas de pacientes en hemodiálisis convencional en cada trienio y periodo completo. L.SUP: límite superior del intervalo de confianza del 95% para la tasa; L.INF: límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la tasa.

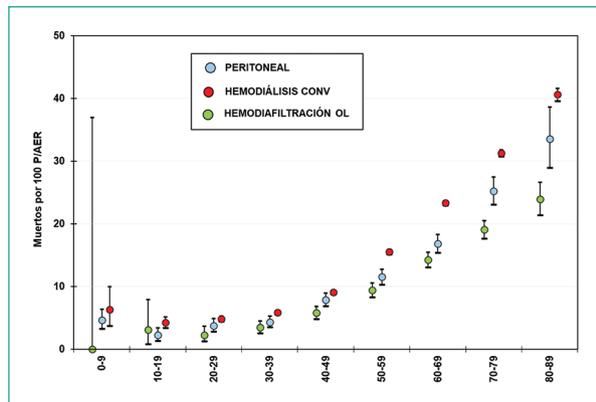


Figura 3. Tasas ajustadas de mortalidad para las tres modalidades por grupos de edad para la cohorte 2014-022, tomando como referencia la mortalidad en HD-CONV. Ajustadas por sexo y nefropatía diabética, con intervalo de confianza del 95% (límite superior e inferior). HD-CONV: hemodiálisis de alto y bajo fl.

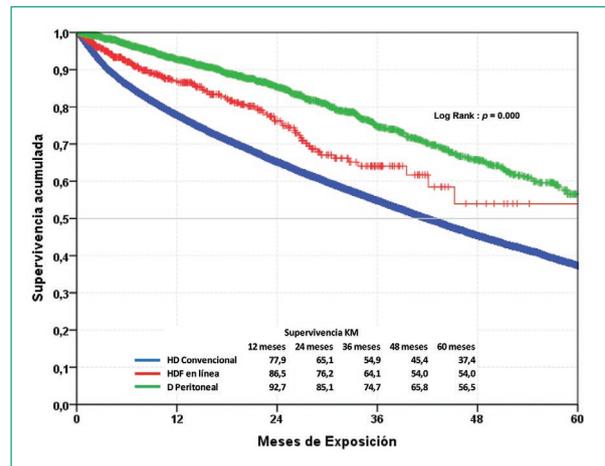


Figura 4. Supervivencia en diálisis crónica en Argentina según el tipo de diálisis (método de Kaplan-Meier).

enfermedad pulmonar crónica, no vacunado anti-hepatitis B y hematocrito inicial menor al 27%; encontrando un 50% de menor riesgo si se comienza en

HDF-OL y un 34% de menor riesgo si se comienza en DP (casos perdidos: 48%).

– Por último, en el modelo 5 se le agregó el año de ingreso a diálisis crónica, mostrando un 52% de

Tabla 3. Características de los pacientes incidentes de la cohorte en estudio

Parámetros	Modalidad dialítica			Composición de grupos (p)
	HD (1)	HDF OL (2)	DP (3)	
Número de pacientes	46522	544	2543	
Edad al ingreso (años)	59,6 (± 16,4)	60,5 (± 17,7)	47,8(± 23,6)	1-3 = 0.000; 2-3 = 0.000
Sexo masculino (%)	60,2	66,7	53,4	1-2 = 0.002; 1-3 y 2-3 = 0.000
Nefropatía diabética (%)	36,9	23,9	22,0	1-2 y 1-3 = 0.000
Extranjero (%)	5,5	5,1	4,1	1-3 = 0.003
Residente en caba (%)	6,7	31,3	11,4	1-2, 1-3 y 2-3 = 0.000
Hematocrito (%)	27,4 (± 5,5)	28,5 (± 5,4)	31,0 (± 5,3)	1-2, 1-3 y 2-3 = 0.000
Hematocrito < 27 %	46,0	37,9	18,9	1-2, 1-3 y 2-3 = 0.000
Hemoglobina (mg/dl)	8,9 (± 1,8)	9,5 (± 1,8)	10,2 (± 1,7)	1-2, 1-3 y 2-3 = 0.000
Hemoglobina < 9 mg/dl	51,6	40,2	22,0	1-2, 1-3 y 2-3 = 0.000
Transfundió (%)	19,2	16,2	10,2	1-2 y 2-3 = 0.000
Promedio número de unidades	2,3 (± 1,9)	2,0 (± 1,1)	2,0 (± 1,5)	1-3 = 0.018
Uremia (mg/dl)	165 (± 71)	154 (± 64)	159 (± 57)	1-2 = 0.001; 1-3 = 0.000
Creatininemia (mg/dl)	7,1 (± 3,5)	6,8 (± 3,1)	6,1 (± 2,7)	1-2 = 0.026; 1-3 = 0.000
IFGe (CKDEPI) ml/m	8,6 (± 4,4)	9,1 (± 5,0)	9,6 (± 4,4)	1-2 = 0.005; 1-3 = 0.000; 2-3 = 0.047
IFGe (CKDEPI) ≥ 15 ml/m (%)	7,6	9,4	8,8	1-3 = 0.040
Ks (mEq/L)	4,8 (± 1,0)	5,0 (± 1,0)	4,8 (± 0,9)	1-2 = 0.003; 1-3 = 0.029; 2-3 = 0.000
IMC (Kgrs/M2)	26,8 (± 5,8)	27,0 (± 5,8)	24,7 (± 6,0)	1-3 y 2-3 = 0.000
IMC ≥ 25 Kgrs/M2	57,6	60,9	47,6	1-3 y 2-3 = 0.000
Albuminemia (grs/dL)	3,4 (± 0,6)	3,5 (± 0,6)	3,7 (± 0,6)	1-3 y 2-3 = 0.000; 1-2 = 0.005
Albuminemia < 3.5 grs/dL	51,7	47,5	25,7	1-3 y 2-3 = 0.000
Neoplasia últimos 5 años (%)	7,1	14,2	3,7	1-2, 1-3 y 2-3 = 0.000
Hipertensión arterial (%)	84,7	80,2	74,0	1-2 = 0.006; 1-3 = 0.000; 2-3 = 0.003
Insuficiencia cardíaca (%)	19,2	24,2	11,0	1-2 = 0.005; 1-3 y 2-3 = 0.000
Angina y/o IAM (%)	10,6	15,5	9,0	1-2 = 0.001; 1-3 = 0.017; 2-3 = 0.000
Arritmia (%)	8,0	13,2	6,7	1-2 y 2-3 = 0.000; 1-3 = 0.027
Pericarditis (%)	2,6	2,8	1,4	1-3 = 0.000; 2-3 = 0.026
Enfermedad cerebrovascular (%)	7,6	7,5	4,9	1-3 = 0.000; 2-3 = 0.019
Neuropatía (%)	20,5	13,0	11,6	1-2 y 1-3 = 0.000
Cistopatía (%)	4,2	2,9	2,3	1-3 = 0.000
Hipotensión ortostática (%)	7,2	5,5	4,1	1-3 = 0.000
Insuficiencia vascular periférica (%)	21,8	12,9	9,0	1-2 y 1-3 = 0.000; 2-3 = 0.009
Con amputación (%)	5,0	1,9	1,5	1-2 = 0.002; 1-3 = 0.000
Retinopatía (%)	26,5	15,1	16,5	1-2 y 1-3 = 0.000
EPOC (%)	7,3	10,2	5,7	1-2 = 0.010; 1-3 = 0.005; 2-3 = 0.000
Tabaquismo últimos 10 años (%)	17,1	17,1	12,1	1-3 = 0.000; 2-3 = 0.003
HBsAg positivo (‰)	3,2	0,0	6,2	1-3 = 0.021
Vacunación ANTI B (%)	37,7	35,7	54,3	1-3 y 2-3 = 0.000
AcHVC positivo (‰)	10,0	10,1	9,2	NS
AcHIV positivo (‰)	7,1	20,8	11,7	1-2 = 0.000; 1-3 = 0.010

HD: hemodiálisis convencional; HDF OL: hemodiafiltración en línea; DP: diálisis peritoneal; Chi2: para cualitativas; ANOVA1-DMS: para cuantitativas.

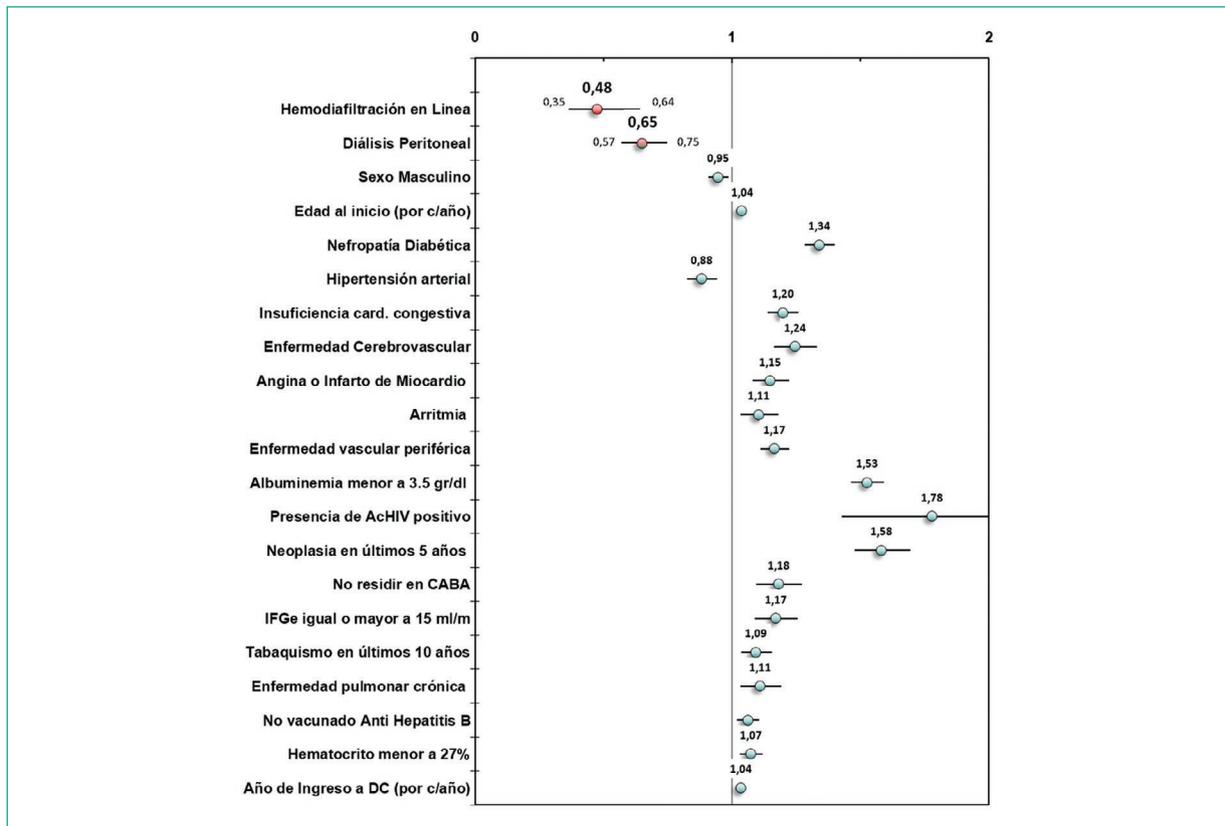


Figura 5. Modelo de riesgo proporcional de Cox para las principales variables (modelo 5), en el caso de la hemodiafiltración en línea y la diálisis peritoneal el grupo control es la hemodiálisis convencional.

menor riesgo si se comienza en HDF-OL y un 35% de menor riesgo si se comienza en DP, como se visualiza en la [figura 5](#) (casos perdidos: 48%).

En todos los modelos encontramos diferencias muy significativas ($p = 0.000$) entre HD y las otras dos modalidades. HDF-OL, a medida que se agregan variables va disminuyendo su *hazard ratio* (HR), desde 0.60 hasta 0.48; en cambio DP la aumenta desde 0.45 hasta 0.65 su HR. Esto es debido a que los pacientes que iniciaron con HDF-OL presentaban mayor edad y mayor frecuencia en factores comórbidos que los pacientes en DP ([Tabla 3](#)).

Se concluye que comenzar en DP o en HDF-OL estuvo asociado a una disminución del riesgo relativo de muerte entre el 35 y el 48% cuando se compara con comenzar en HD, en la población incidente en diálisis crónica en Argentina.

Discusión y conclusiones

Nuestro registro muestra el efecto beneficioso de la HDF-OL en comparación con la HD-CONV, acorde a

los resultados obtenidos en estudios prospectivos de ensayos clínicos aleatorizados^{3,4}. Sin embargo cabe destacar que a diferencia de otros estudios llevados a cabo hasta la fecha, no se ha incluido en dicho análisis a la DP, la cual muestra beneficios algo menores que la HDF-OL pero superiores a la HD-CONV; cabe destacarse que tanto la HDF-OL como la DP reúnen dos características comunes, la convección⁵ y una mejor tolerancia, con respecto a la HD, y estas tal vez sean parte de la explicación de dicho beneficio por ambas modalidades⁶. La inclusión de la DP en el análisis, así como la adherencia de un registro que permite el estudio de una cohorte desde el año 2004 son fortalezas de nuestros hallazgos. Como debilidades cabe mencionar que se trata de un estudio retrospectivo y bajo la nomenclatura HD-CONV se incluyó a la HD de bajo y alto flujo, dado que en el registro argentino no se consideró la diferencia al momento de la carga de los datos en el DRI, lo que no permite el análisis de la HD de alto flujo; asimismo, como nuestro registro no cuenta con la carga de dosis convectiva (ultrafiltración) para HDF-OL

Tabla 4. Modelos univariantes y multivariantes de riesgo proporcional de Cox en la población de pacientes incidentes en diálisis crónica entre 2015 y 2021 (n = 49,609). Seguimiento máximo de 84 meses. Tres modalidades de diálisis, siendo el grupo control la hemodiálisis convencional. Los valores se muestran como hazard ratio (intervalo de confianza del 95%); en negrita los valores que resultaron significativos en los modelos

Variables	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5
Modalidad dialítica (a)					
Hemodiafiltración en línea	0.66 (0.54-0.81) p = 0.000	0.64 (0.53-0.79) p = 0.000	0.59 (0.47-0.74) p = 0.000	0.50 (0.37-0.68) p = 0.000	0.48 (0.35-0.64) p = 0.000
Diálisis peritoneal	0.45 (0.41-0.49) p = 0.000	0.60 (0.55-0.66) p = 0.000	0.59 (0.54-0.66) p = 0.000	0.66 (0.57-0.75) p = 0.000	0.65 (0.57-0.75) p = 0.000
Edad al inicio (por c/año)	*	1.04 (1.04-1.04)	1.04 (1.04-1.04)	1.04 (1.04-1.04)	1.04 (1.04-1.04)
Sexo masculino	*	1.00 (0.97-1.03)	0.97 (0.94-1.00)	0.95 (0.91-0.99)	0.95 (0.91-0.99)
Nefropatía diabética como etiología	*	1.46 (1.42-1.50)	1.38 (1.33-1.42)	1.34 (1.28-1.40)	1.34 (1.28-1.40)
Hipertensión arterial	*	*	0.86 (0.81-0.90)	0.88 (0.82-0.94)	0.88 (0.83-0.94)
Insuficiencia cardíaca congestiva	*	*	1.23 (1.18-1.28)	1.20 (1.14-1.26)	1.20 (1.14-1.26)
Enfermedad cerebrovascular	*	*	1.20 (1.14-1.27)	1.24 (1.16-1.33)	1.24 (1.17-1.33)
Angina o infarto de miocardio	*	*	1.13 (1.08-1.18)	1.15 (1.09-1.23)	1.15 (1.08-1.22)
Arritmia	*	*	1.15 (1.09-1.21)	1.11 (1.03-1.18)	1.11 (1.03-1.18)
Enfermedad vascular periférica	*	*	1.18 (1.14-1.23)	1.17 (1.11-1.22)	1.17 (1.11-1.22)
Albuminemia menor a 3.5 gr/dl	*	*	*	1.52 (1.46-1.59)	1.53 (1.47-1.59)
Presencia de AchIV positivo	*	*	*	1.77 (1.43-2.21)	1.78 (1.43-2.21)
Neoplasia en últimos 5 años	*	*	*	1.58 (1.48-1.70)	1.58 (1.48-1.69)
No residir en ciudad de Buenos Aires	*	*	*	1.19 (1.10-1.28)	1.18 (1.09-1.27)
IFGe igual o mayor a 15 ml/m	*	*	*	1.17 (1.09-1.26)	1.17 (1.09-1.26)
Tabaquismo en últimos 10 años	*	*	*	1.09 (1.03-1.15)	1.09 (1.04-1.16)
Enfermedad pulmonar crónica	*	*	*	1.11 (1.03-1.19)	1.11 (1.03-1.19)
No vacunado Anti Hepatitis B	*	*	*	1.06 (1.02-1.11)	1.06 (1.02-1.11)
Hematocrito menor a 27%	*	*	*	1.08 (1.03-1.12)	1.08 (1.03-1.12)
Año de ingreso a DC (por c/año)	*	*	*	*	1.04 (1.02-1.05)

(a): El grupo control es hemodiálisis convencional; Valores mostrados como HR (intervalo de confianza del 95%), en negritas los valores que resultaron significativas en los Modelos.

*Variable no incluida en el modelo.

no se pudo efectuar el análisis de esta variable como se ha hecho en la mayoría de los estudios^{3,4}.

Por motivos de límites de extensión no se han incluido más detalles del registro argentino de diálisis y trasplante, los cuales están disponibles y accesible para los interesados⁷.

Los registros renales adecuados permiten obtener datos de la vida real⁸, invitamos al resto de los países de Latinoamérica a llevarlo a cabo, ya que la

demonstración de tratamientos beneficiosos para nuestros pacientes con nuestros propios pacientes son pruebas válidas para que podamos contar con la tecnología y el soporte necesario.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de

este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bisignano L, Soratti M, Hansen Krogh D, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2004-2005. Buenos Aires, Argentina: Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante; 2007.
2. Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bisignano L, Soratti M, Hansen Krogh D, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2021. Buenos Aires, Argentina: Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante; 2022.
3. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;(3):487-97.
4. Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, Strippoli GFM, Canaud B, Hegbrant J, et al. CONVINCE Scientific Committee Investigators. Effect of hemodiafiltration or hemodialysis on mortality in kidney failure. *N Engl J Med.* 2023;389(8):700-9.
5. Thomas G, Jaber BL. Convective therapies for removal of middle molecular weight uremic toxins in end-stage renal disease: a review of the evidence. *Semin Dial.* 2009;22(6):610-4.
6. Zakrzewska A, Biedunkiewicz J, Komorniczak M, Jankowska M, Jasiulewicz K, Płonka N, et al. Intradialytic tolerance and recovery time in different high-efficiency hemodialysis modalities. *J Clin Med.* 2024;13(2):326.
7. Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI [Internet]. Sociedad Argentina de Nefrología. Disponible en: <https://www.san.org.ar/registros>
8. Rosa-Diez G, González-Bedat MC, Luxardo R, Ceretta ML, Ferreiro-Fuentes A. Step-by-step guide to setting up a kidney replacement therapy registry: the challenge of a national kidney replacement therapy registry. *Clin Kidney J.* 2021;14(7):1731-7.